

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project Wat is de rol van een ontstekingsremmend eiwit (IL37) in het ontstaan van acuut nierfalen tijdens bloedvergiftiging?

1.2 Looptijd van het project 12-12-2015 - 12-12-2020

1.3 Trefwoorden (maximaal 5) bloedvergiftiging, acuut nierfalen, ontstekingsremmend eiwit, ontsteking

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- Hoger onderwijs of opleiding
- Forensisch onderzoek
- Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Projectbeschrijving

| | | |
|-----|---|---|
| 3.1 | Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang) | Deelexperiment A: Bestuderen van de rol van Interleukine-37 in het ontstaan van acuut nierfalen tijdens sepsis. Deelexperiment B: Bestuderen van de therapeutische potentie van Interleukine-37 toediening in het ontstaan van acuut nierfalen tijdens sepsis. |
| 3.2 | Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | <p>Medische opbrengsten: Het ontstaan van acuut nierfalen, waaronder acuut nierfalen tijdens bloedvergiftiging (sepsis), is een groot medisch probleem. De ontstekingsreactie die optreedt als gevolg van sepsis leidt vaak tot de complicatie van het optreden van acuut nierfalen, wat is geassocieerd met een hoge sterfte (>50%). Er bestaan momenteel geen effectieve behandelingen ter voorkoming van sepsis-gemedieerd acuut nierfalen, of voor versneld herstel daarvan. Deze studie beoogt meer inzicht te verkrijgen in nieuwe behandelingsopties van de effecten van sepsis op acuut nierfalen.</p> <p>Wetenschappelijke opbrengsten: Hoewel deze studie zich primair richt op sepsis, is de toepasbaarheid naar verwachting veel ruimer: infecties en ontstekingsprocessen spelen bij tal van ziektebeelden een rol. De kennis over de ontstekingsremmende rol van het eiwit IL37 kan daardoor ook op andere terreinen worden toegepast.</p> <p>Maatschappelijke opbrengsten: Een vermindering van de effecten van acuut nierfalen en de frequentie van het optreden hiervan, leidt tot een afname van de sterfte van patiënten lijdend aan nierziekten, en secundair tot lagere zorgkosten.</p> |
| 3.3 | Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? | Voor deze studie worden 2 typen muizen gebruikt. In deelexperiment A vergelijken we wild type muizen met muizen die genetisch veranderd zijn waardoor ze het humane ontstekingsremmende eiwit IL37 tot expressie brengen. In deelexperiment B worden alleen wild type muizen gebruikt. Er zijn in totaal 225 muizen nodig: A: n=150 (75x WT muizen; 75xIL37tg muizen) B: n=75 (75x WT muizen) |

| | | |
|-----|---|--|
| 3.4 | Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? | De muizen zullen ernstig ziek worden door de bloedvergiftiging en het ontstaan van acuut nierfalen, en daardoor de volgende ziektesymptomen hebben: weinig/geen eetlust en drinken, verminderde activiteit, uitdroging en gewichtsafname. Tevens zullen sommigen van deze muizen één of meerdere behandelingen ondergaan om te bepalen of er invloed is op de uitkomst van de nierziekten. Deze muizen blijven maximaal 48 uur in proef. Deze experimenten zullen het welzijn van de betrokken muizen op een negatieve manier beïnvloeden door het ontstaan van de bovengenoemde ziektesymptomen. |
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | In het beschreven project zullen enkele groepen proefdieren worden blootgesteld aan moderate tot ernstig ongerief. De verwachting is dat de wild type muizen ernstig ongerief zullen ondervinden (ongeveer 27%), terwijl de transgene muis welke IL37 tot expressie brengt matig ongerief zal ondervinden (ongeveer 40%). De controle groepen zullen slechts mild ongerief krijgen, aangezien deze geen sepsis zullen ontwikkelen (ongeveer 33%). |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | De dieren worden gedood aan het eind van het experiment (maximaal 48 uur in proef), en hun organen en bloed worden daarna verder bestudeerd in het laboratorium. |

4 Drie V's

| | | |
|-----|---|---|
| 4.1 | Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden. | Voor aanvang van deze dierstudies is in experimenten met cellen al aangetoond dat het eiwit IL37 een ontstekingsremmende werking heeft. Echter, omdat sepsis-gemedieerd acuut nierfalen een zeer complex proces is waarbij meerdere orgaansystemen betrokken zijn, is het onmogelijk om alle benodigde experimenten uit te voeren in deze systemen. Daarom is het noodzakelijk om gebruik te maken van diermodellen. |
| 4.2 | Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt. | Het minimum aantal muizen wat is benodigd per experimentele groep om mogelijke verschillen tussen groepen aan te tonen is berekend aan de hand van resultaten uit reeds beschreven studies uit de literatuur. Door deze gegevens te gebruiken voor het opzetten van de huidige studie wordt voorkomen dat onnodig teveel dieren worden geïncludeerd per experimentele groep. Het op deze manier berekende totaal aantal benodigde dieren is 225 muizen (zie 3.3). |

- 4.3 **Verfijning** Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.
- Tijdens deze experimenten worden muizen gebruikt. Met betrekking tot het onderzoek naar het eiwit IL37 is het niet mogelijk om een 'lagere' diersoort te onderzoeken. De IL37 transgene muis wordt in de bekende literatuur als best vergelijkbaar met de humane situatie gezien, terwijl andere diersoorten duidelijk qua embryologie/anatomie verder verwijderd zijn. Daarnaast zijn op de afdeling nierziekten alle benodigde expertise en faciliteiten beschikbaar welke nodig zijn om de beschreven experimenten uit te voeren.
- 4.4 Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.
- Om de negatieve gevolgen van het ontstaan van bloedvergiftiging voor het welzijn te beperken zullen de muizen in een verwarmde omgeving worden gezet, zodat de lichaamstemperatuur beter op peil kan worden gehouden. Tevens wordt gezorgd voor een vergemakkelijkt aanbod van drinkwater en voer (gebruik van verlengde spuitmond van drinkfles en papvoer in kooi), waardoor de toegankelijkheid geoptimaliseerd is.**
- Daarnaast zullen de negatieve gevolgen van een experiment zeer strikt worden beschreven en gecontroleerd door zowel de onderzoeker als medewerkers van het dierenlaboratorium. Mochten de negatieve gevolgen voor de dieren groter zijn dan de beschreven verwachte gevolgen, zal er actie ondernomen worden waarbij het dier geofferd wordt.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum | 18-12-2015

Beoordeling achteraf | nee