

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project De rol van ijzer in de gezonde en zieke nier
- 1.2 Looptijd van het project 14-1-2016 - 14-1-2021
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5)
Nierziekten, ijzer, urine, hepcidine

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)
- Voor veel patiënten met **acute of chronische** nierziekten is geen adequate behandeling mogelijk, mede omdat **voor verschillende nierziekten de** mechanismen onbekend **zijn**. Het vermoeden is dat **meerdere vormen van** ijzer een belangrijke rol **kunnen spelen** in het ontstaan of verergeren van **bepaalde** nierziekten. Met dit onderzoek willen we de rol van ijzer bij nierschade als volgt bestuderen:
- 1) Allereerst onderzoeken we welke eiwitten zorgen voor opname en uitscheiding van **niet-transferrine-gebonden** ijzer in de nier.
 - 2) Ook bekijken we of ophoping van **transferrine-gebonden** ijzer in de nier chronische nierziekte (**glomerulopathie**) verergert.
 - 3) Ten slotte bestuderen we of we **acute** nierschade **veroorzaakt door ijzer in de vorm van hemoglobine** kunnen voorkomen **door toediening van hepcidine**.
-
- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Het beschreven onderzoek zal resulteren in meer inzicht in de moleculaire mechanismen die betrokken zijn bij het hanteren van ijzer in de nier, zoals opname en uitscheiding. Bovendien zal deze studie verduidelijken hoe een teveel aan ijzer in de nier een rol speelt bij nierziekten en of het voorkomen van dergelijke ijzerstapeling de nierfunctie zal kunnen verbeteren.
-
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- Deze studie gebruikt genetisch veranderde zebrafissen en muizen. In de zebrafissen worden eiwitten voor ijzeropname en ijzeruitscheiding uitgeschakeld. Het aantal zebrafissen dat naar inschatting nodig is bedraagt maximaal **3320 dieren**. Ook de muizen zijn genetisch gemodificeerd zodat zij chronisch nierziekte krijgen. Van deze muizen zullen we naar schatting maximaal 485 dieren gebruiken. Daarnaast gebruiken we een muis waarbij het gen dat codeert voor hepcidine, een belangrijk ijzerregulerend hormoon, uit het nierweefsel wordt verwijderd. Naar schatting zullen wij maximaal 239 van deze muizen gebruiken.
-

3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	<p>We moeten urine verzamelen van de muizen, wat mogelijk is door middel van huisvesting in zogenaamde metabole kooien. Hierdoor worden de muizen beperkte tijd individueel gehuisvest, wat een tijdelijk negatief gevolg voor het welzijn kan hebben in de vorm van angst.</p> <p>Het genereren van genetisch gemodificeerde zebravissen waarbij meerdere ijzer opname eiwitten uitgeschakeld zijn in de nier, kan mogelijk tot een ijzertekort leiden.</p> <p>Onderstaande handelingen kunnen het welzijn negatief beïnvloeden door een verminderde nierfunctie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Blootstelling van zebravissen aan ijzer leidend tot beginnende acute nierschade. - nabootsen van chronische nierziekte en ijzerstapeling in de muis - Blootstelling van muizen aan hemoglobine leidend tot beginnende acute nierschade.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	<p>Voor de zebravissen wordt de ernst van welzijnsaantasting ingedeeld op 44% licht, 51% matig en 5% matig, mogelijk ernstig.</p> <p>Voor de muizen is dit 27% licht en 73% matig.</p>
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden allen tijdens of na afloop van de proef gedood.

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.	Omdat we willen onderzoeken hoe ijzerconcentraties in het bloed zorgen voor ijzerregulatie, ijzerstapeling en schade in de nier, hebben we zowel de bloedsomloop als de nier nodig en dit kan niet <i>in vitro</i> nagebootst worden. Waar mogelijk maken we gebruik van zebravis embryo's in plaats van volwassen zebravissen.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Voor sommige procedures weten we precies welk effect we kunnen waarnemen en kunnen we het aantal benodigde dieren hiervoor op basis van eerdere proeven uitrekenen. Daar waar mogelijk maken we gebruik van zebravis embryo's, waardoor minder volwassen zebravissen nodig zijn. In de proefopzet zijn 'go/no go' momenten ingebouwd om, op basis van al verkregen resultaten, te beoordelen of de resterende proeven uitgevoerd kunnen/moeten worden.

- | | | |
|-----|---|---|
| 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. | Voor nieuwe procedures zal eerst een korte test uitgevoerd worden alvorens aan de daadwerkelijk proef te beginnen, zodat nutteloos gebruik van dieren (bijvoorbeeld door een verkeerde proefopzet) voorkomen wordt.

Sommige muizen zullen gedurende de proeven in een metabole kooi gehuisvest worden om urine (voor analyse) te kunnen opvangen. Om ongerief als gevolg van verblijf in de metabole kooi te beperken zullen er schuilhuisjes in de metabole kooi geplaatst worden. |
| 4.4 | Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden. | Alle dieren zullen dagelijks gecontroleerd worden op welzijn. Voor de zebravis zal hierbij gelet worden op zwemgedrag (afwijkende patronen) en uiterlijke afwijkingen. Voor de muizen zal gelet worden op ademhaling, toestand van de vacht en hun gedrag. Zodra afwijkende zaken worden geconstateerd die het doel van de proef onmogelijk maken of onnodig ongerief veroorzaken, zullen de dieren uit de proef genomen worden. |

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

8 februari 2016

Beoordeling achteraf

ja