



## Niet technische samenvatting 2016381

## 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD): Op zoek naar een therapeutische interventie
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	ADPKD, cysten, therapie,

## 2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
	<input type="checkbox"/> 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)	<p>ADPKD is een veel voorkomende erfelijke nieraandoening waarbij er met vocht gevulde blaasjes (cysten) in de nier ontstaan waardoor de nieren beschadigd raken. Dit veroorzaakt niet alleen pijn bij de patiënten maar ook uitval van nierfunctie en uiteindelijk ontstaat nierfalen waardoor ze aangewezen zijn op nier dialyse. In de medische zorg voor deze ADPKD patiënten worden we geconfronteerd met twee omvangrijke problemen:</p> <p>a. Het is niet goed mogelijk om met de huidige diagnostische methodes een betrouwbare inschatting te maken van het verloop en het stadium van de nierziekte.</p> <p>b. Er is nog geen efficiënte en veilige behandeling of therapie beschikbaar.</p> <p>Wij hebben daarom in dit ADPKD onderzoeksproject twee belangrijke doelstellingen:</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

1. Onderzoek naar stoffen in de urine van patiënten die als 'biomarker' gebruikt kunnen worden waardoor het stadium en het verloop van de ziekte beter gevolgd en voorspeld kan worden.
2. Onderzoek naar stoffen die cysten vorming kunnen vertragen en die mogelijk in de toekomst gebruikt kunnen worden in de behandeling van deze zeer ondermijnende erfelijk overdraagbare nierziekte.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

Wij verwachten dat de specifieke opbrengsten van dit project zullen zijn:

- Nieuwe en/of verfijnde therapeutische strategieën die mogelijk klinisch relevant kunnen zijn voor ADPKD patiënten.
- Meer inzicht in welke biomarkers (bijvoorbeeld stoffen die in het urine aangetoond kunnen worden) gebruikt kunnen worden om beter en makkelijker te kunnen bepalen in welk stadium de ziekte zich bevindt, en hoe snel de aandoening verloopt.

Dit zal wetenschappelijk gezien leiden tot meer inzicht in het mechanisme achter ADPKD maar ook tot meer inzicht in de wisselwerking van veel verschillende signaalroutes. Het maatschappelijk belang is dat we hierdoor beter inzicht krijgen in de behandeling van ADPKD. Op dit moment is er namelijk nog geen geschikte therapie voor ADPKD patiënten.

Wanneer inderdaad klinisch relevante therapieën worden gevonden, worden bedrijven betrokken in het proces om een klinische trial op te zetten zodat bekeken kan worden of ADPKD patiënten er baat bij kunnen hebben.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Diersoorten: muis  
 Maximaal aantal = **3758 muizen**.  
 Echter, dit aantal kan lager uit vallen omdat wordt gewerkt volgens het 'Go, No Go' principe, waarbij een proef alleen tot volledigheid wordt uitgewerkt indien tussenliggende resultaten dat rechtvaardigen.

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

Wij verwachten licht tot matig dierenleed voor de muizen door bepaalde toedieningen die d.m.v. injecties worden gedaan, en door kleine operaties die onder anesthesie en met pijnbestrijding worden uitgevoerd. De nierfunctie wordt op bepaalde momenten gemeten en wanneer de nierfunctie duidelijk daalt wordt de proef beëindigd. Hierdoor wordt voorkomen dat de muizen ernstig nierfalen bereiken waardoor het dierenleed wordt beperkt.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

De muizen die mild tot matige progressie van PKD hebben zullen in de meeste gevallen alleen licht dierenleed ondervinden (ongeveer 75% van de muizen). De muizen die worden gevolgd tot het begin van nierfalen zullen in de meeste gevallen matig dierenleed ondervinden (ongeveer 25% van de muizen).

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Na de proeven zullen de muizen worden gedood, omdat het wetenschappelijk van belang is om de organen te analyseren.

## 4 Drie V's

4.1 **Vervanging**  
 Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije

Het onderzoek in onze groep maakt zo veel mogelijk gebruik van celweekproeven om het mechanisme van cyste vorming te achterhalen. Daarbij is ook een methode ontwikkeld om in cysten in reactieplaten te laten groeien. Deze technologie wordt gebruikt om een groot aantal medicijnen te kunnen testen zonder dat er proefdieren nodig zijn. Wanneer een medicijn niet effectief is in dit systeem, zal deze ook niet in de muis

alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

worden getest.

Voordat een therapie bij mensen getest kan worden is het noodzakelijk om de therapie ook in dieren te testen. Ook omdat er belangrijke verschillen zijn tussen cysten die in reactieplaten groeien, en cysten die in een complex orgaan als de nier groeien. Dit maakt het gebruik van proefdieren voor het behalen van de hierboven genoemde doelstellingen onontkoombaar.

#### 4.2 **Vermindering**

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

Doordat we optimale muismodellen voor ADPKD ontwikkeld hebben kunnen we het gebruik van proefdieren zo beperkt mogelijk houden. Ook kunnen andere groepen in samenwerkingsverband over de ontwikkelde muizenlijnen/opgeslagen weefsels beschikken. Hierdoor worden de dieren zo efficiënt mogelijk ingezet, waardoor er in zijn totaliteit minder dieren nodig zijn. Tevens wordt bij deze aanvraag gewerkt volgens het 'Go, No Go' principe, waarbij de proef alleen wordt voortgezet indien de resultaten dat toestaan.

#### 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.

De muismodellen die worden ingezet in deze aanvraag zijn ontwikkeld en voortdurend geoptimaliseerd gedurende het afgelopen decennium. Onze expertise en ervaring met deze geoptimaliseerde modellen maakt het mogelijk om dit onderzoek op een zo goed mogelijke manier uit te voeren.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

Alleen ervaren onderzoekers/biotechnici voeren de handelingen uit. Daarbij kan het begin van nierfalen worden aangetoond: Een stijging van ureum in het bloed is een maat voor afnemende nierfunctie. Deze maatregel betekent voor de muis dat deze niet onnodig lijdt aan een ernstige afname van de nierfunctie. Andere criteria voor onaanvaardbaar dierenleed zijn: te veel gewichtsverlies, verminderde activiteit, ineengedoken zitten, warrige vacht en niet eten. In de praktijk zal door het meten van de verhoogde ureum waarde, voorgenoemd ongerief voorkomen worden. Wanneer echter een andere oorzaak dan een verslechterde nierfunctie ten grondslag ligt aan een slechte gezondheid zullen, ook wanneer de ureumconcentratie normaal is, bovengenoemde criteria bepalend zijn voor het eindpunt. Bovenstaande maatregelen zijn van belang voor zowel de wetenschap als voor de muis: Het komt de reproduceerbaarheid van het onderzoek alsook het welzijn van de muis ten goede.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

12-05-2016

Beoordeling achteraf

nee

Andere opmerkingen

nee

---