Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 2016491

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Effecten van ijzer op een hormoon dat betrokken is bij het calcium- en fosfaatmetabolisme (FGF23) bij chronische nierpatiënten.
1.2	Looptijd van het project	3 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	ijzerdeficiëntie, FGF23, fosfaatmetabolisme, cardiovasculaire risicofactoren

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
- ☐ 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)

Patiënten die lijden aan een chronische nierziekte hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten. De schade die ontstaat door hart- en vaatziekten zorgt ervoor dat uiteindelijk een meerderheid van deze patiënten hieraan komt te overlijden, in plaats van aan de nierziekte zelf. Dit maakt onderzoek naar nierfalen dus tweeledig; 1) hoe is het wegvallen van (een deel van) de nierfunctie op te vangen en 2) hoe kunnen bijkomende gevolgen in het lichaam van de patiënt beperkt en bestreden worden. Het onderzoek wat hier beschreven wordt richt zich op het tweede aspect.

Patiënten met chronische nierschade hebben vaak een hoog fosfaatgehalte in het bloed, wat onder andere zorgt voor beschadigingen in de wand van bloedvaten. Hierdoor speelt fosfaat een belangrijke rol in het verhoogde risico op hart- en vaatziekten. Als gevolg van het verhoogde fosfaatgehalte in het bloed, zal er een verhoging van het hormoon FGF23 optreden. FGF23 zorgt er onder andere voor dat de nieren het overtollige fosfaat kunnen uitscheiden. Dus als het fosfaatgehalte toeneemt, maakt het lichaam ook extra van dit hormoon aan om de verhoging van het fosfaat tegen te gaan.

Uit recent onderzoek is gebleken dat ijzer een rol zou spelen bij de werking en effectiviteit van dit FGF23. Bij een gebrek aan ijzer zou FGF23 slecht functioneren en kan het fosfaatgehalte minder goed uitgescheiden worden door de nieren. Echter, de precieze werking van FGF23 en de invloed van ijzer hierop is vooralsnog onbekend.

Met dit onderzoek willen we hier meer duidelijkheid in krijgen. Door verschillende ijzercondities en de invloed daarvan op FGF23 en fosfaat onderling te vergelijken, hopen we meer inzicht te krijgen in de precieze werking (het mechanisme). In deze vergelijking willen we ook de effectiviteit van FGF23 onderzoeken, om zo de gevoeligheid van het mechanisme te verduidelijken. Deze vergelijkingen willen we zowel in een gezonde als chronische nierschade situatie onderzoeken. Hiermee zou het ijzergehalte van patiënten met chronische nierschade een relatief eenvoudig aangrijpingspunt kunnen zijn voor het verlagen van het risico op hart- en vaatziekten. Het ultieme doel is zowel de ijzerstatus als het fosfaatgehalte te optimaliseren waardoor een bijdrage geleverd wordt aan het verminderen van hart- en vaatziekten bij patienten met chronische nierschade.

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

Chronische nierschade neemt wereldwijd elk jaar toe en is een grote risicofactor voor het ontwikkelen van hart- en vaatziekten. De relatie tussen hoge FGF23 concentraties en complicaties door hart- en vaatziekten is duidelijk aangetoond in verschillende studies, maar het proces hierachter is nog niet opgehelderd. Daarnaast is de huidige behandeling voor het voorkomen van hart- en vaatziekten bij nierpatiënten niet toereikend om dit te voorkomen. Het is dus belangrijk om de factoren die bijdragen aan de ontwikkeling van hart- en vaatziekten bij chronisch nierfalen te identificeren zodat er effectieve behandelingen kunnen worden ontwikkeld.

Dit project is ontworpen om klinisch relevante vragen te beantwoorden zodat het risico op complicaties door hart- en vaatziekten bij patiënten met nierfalen verminderd kunnen worden. Dit zou een enorme winst zijn in de kwaliteit van leven en de overleving bij deze patiënten. Uiteraard zijn de dierexperimenten zo ontworpen dat de dieren zo min mogelijk hinder en stress ondervinden. De huisvesting, verzorging en alle experimentele handelingen bij de dieren zullen uitsluitend uitgevoerd worden door getraind

		en gekwalificeerd personeel.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Diersoort: muis Aantal dieren: 276
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De experimenten in dit project zijn zo ontworpen om het aantal handelingen bij de muizen te beperken tot een minimum. Het creëren van verschillende ijzercondities kan bijvoorbeeld via een speciaal dieet bereikt worden. Echter, om de effecten hiervan te kunnen controleren en aanvullende invloeden hierop mogelijk te maken zijn een aantal korte handelingen zoals bloedafname of een injectie noodzakelijk. Deze handelingen zullen kortdurend, licht ongerief veroorzaken. Een groep dieren zal een operatie ondergaan (onder volledige narcose) waarbij een deel van de nieren wordt verwijderd zodat er chronische nierschade zal ontstaan. Met deze operatie heeft onze onderzoeksgroep uitgebreide ervaring omdat wij dit in eerder onderzoek ook hebben gedaan. Met behulp van pijnbestrijding is het mogelijk om het bijkomend ongerief te beperken. De experimenten met deze dieren zijn zo opgezet dat eventuele negatieve gevolgen van de nierschade, waarvan we uit eerdere studies weten dat deze alleen op lange termijn merkbaar zijn, niet bereikt zullen worden. Vlak voor het einde van het experiment worden de muizen kortdurend gehuisvest in een metabole kooi om de urine op te vangen (eenmalig 24 uur, individueel). De verandering van huisvesting veroorzaakt stress.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	De inschatting van het ongerief is maximaal ‘licht’ voor 120 dieren en maximaal ‘matig’ voor 156 dieren.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden aan het einde van de proef onder narcose gedood om verder onderzoek in verschillende organen en bloed mogelijk te maken.

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.	Om in deze studie, naast het proces, ook de effectiviteit van FGF23 te kunnen onderzoeken, is het noodzakelijk om een stabiele versie van het hormoon te gebruiken. Deze is beschikbaar in een variant die in muizen werkzaam is. Gebruik van een variant die in mensen effectief zou zijn is erg duur en mogelijk zelfs schadelijk, omdat de exacte werking onbekend is. Om deze reden is het niet haalbaar om dit onderzoek bij mensen uit te

voeren.

De resultaten die wij verwachten uit deze muizenstudie zijn echter zeer relevant en bieden ondersteuning aan de hypothese dat hoge FGF23 levels behandeld kunnen worden met ijzertoediening. Daarnaast zijn onze onderzoeksvragen grotendeels gericht op processen in het lichaam waardoor het noodzakelijk is dat bloed en verschillende organen na afloop onderzocht worden. Hierdoor is het onvermijdelijk om in dieren studies te verrichten. Vervolgstudies naar het effect van ijzer en fosfaatmanipulatie in de mens zijn een logisch vervolg op dit fundamentele onderzoek.

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

Op basis van vooronderzoek en statistische analyse is het aantal dieren per experimentele groep vastgesteld. Door gebruik te maken van een poweranalyse is dit aantal beperkt tot een minimum waarmee het mogelijk zou moeten zijn om duidelijke resultaten te bereiken. Verder komen alle handelingen voort uit eerdere studies, waarin deze geoptimaliseerd zijn om het ongerief en uitval van dieren te verminderen.

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 muis is een zeer goed gekarakteriseerd laboratoriumdier dat wereldwijd gebruikt wordt voor nier- en fysiologisch onderzoek. In onze groep is uitgebreide expertise opgebouwd met dit type onderzoek. Dit maakt vergelijking van verkregen data met eerdere studies mogelijk. Tevens is de beschikbaarheid van muis-FGF23 een bepalende factor voor de dierkeuze en mogelijkheden van dit project.

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

De uitvoering zal uitsluitend plaatsvinden door bevoegd, getraind en bekwaam personeel. De muizen zullen de mogelijkheid hebben om te acclimatiseren, alvorens er gestart wordt met de eerste handeling. Gedurende de studie zullen er dagelijkse controles plaatsvinden op het welzijn van de dieren. Hiervoor zijn vooraf duidelijke criteria opgesteld om eventueel ongerief in kaart te brengen en te beperken, waarbij implementatie van een humaan eindpunt is opgenomen. Bij de uitvoering van experimentele handelingen wordt, waar mogelijk en relevant, gebruik gemaakt van narcose en pijnbestrijding. Er is sprake van maximaal matig ongerief.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	30 mei 2016
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee