

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Kan behandeling met heparanase 2 nierschade verminderen?
1.2	Looptijd van het project	1-8-2016 - 31-7-2020
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	nier, nierschade, behandeling, diabetische nefropathie, nierontsteking

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)	Eiwitverlies in de urine is één van de eerste kenmerken van nierschade en een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van nierfalen. Op dit moment is er nog geen goede behandeling om eiwitverlies in de urine voldoende te verminderen. Eiwitverlies in de urine wordt veroorzaakt door schade aan het nierfilter. In ons onderzoek van de afgelopen jaren hebben wij aangetoond dat het enzym heparanase 1 (HPSE1) verantwoordelijk is voor schade aan het nierfilter tijdens verschillende nierziekten (nierontsteking en diabetische nierschade). Het remmen van de activiteit van HPSE1 in het nierfilter is erg belangrijk om eiwitverlies in de urine te verminderen. Een veelbelovende kandidaat voor een nieuwe HPSE1 remmer is een enzym dat erg lijkt op HPSE1, namelijk heparanase 2 (HPSE2). Om het effect van HPSE2 op eiwitverlies in de urine en nierschade te testen, hebben we de volgende doelstellingen: Doelstelling deexperiment A: Bestuderen van de therapeutische potentie van HPSE2 toediening tijdens diermodellen voor nierontsteking. Doelstelling deexperiment B: Bestuderen van de therapeutische potentie van HPSE2 toediening tijdens diermodellen voor diabetische nierschade.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Dit project kan leiden tot de ontwikkeling van een nieuwe behandeling voor nierziekten. Dit zou leiden tot een significante verbetering van de levenskwaliteit van patiënten, omdat er minder snel overgegaan hoeft te worden naar dialyse en niertransplantatie, welke voor een patiënt erg belastend zijn. Daarnaast zal het ook bijdragen aan lagere medische kosten.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Voor deze studie worden maximaal 440 muizen gebruikt.

3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Muizen kunnen symptomen ontwikkelen t.g.v. de nierziekte, waaronder weinig eetlust en drinken, verminderde activiteit, uitdroging en gewichtsafname door het ontwikkelen van nierontsteking, en veel drinken, veel plassen en gewichtsafname door het ontwikkelen van diabetes. Daarnaast zullen muizen ongerief ondervinden door het injecteren en een eenmalig verblijf van maximaal 18 uur in een metabole kooi, wat een speciale kooi is met een rooster waardoor de urine opgevangen kan worden. Zonder deze speciale kooien zijn we niet in staat urine te verzamelen van de muizen.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Muizen ondervinden een licht ongerief door de injectie van heparanase 2, en door het verblijf in de metabole kooi (36%). Ten gevolge van de nierziekte ondervinden de meeste muizen een matig ongerief (39%), terwijl een klein deel van de muizen ernstig ongerief zal ondervinden (25%).
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Aan het einde van het experiment zullen de muizen worden gedood om bloed en nieren te verzamelen voor verdere analyse.

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.	Voorafgaand aan de dierexperimenten voeren we eerst een pre-screening uit om te onderzoeken of HPSE2 in staat is HPSE1 activiteit te remmen. Deze pre-screening vervangt het gebruik van dieren. Zonder dieren kunnen we echter niet onderzoeken of HPSE2 in staat is eiwitverlies in de urine en nierschade te verminderen. We hebben voor muizen gekozen, omdat muizen de laagst mogelijke diersoort zijn met een fysiologie die enigszins vergelijkbaar is met de mens.
-----	---	--

4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Voorafgaand aan de dierexperimenten voeren we eerst een pre-screening uit om te onderzoeken of HPSE2 in staat is HPSE1 activiteit te remmen. Door deze pre-screening hebben we uiteindelijk minder dieren nodig. Verder worden de experimenten uitgevoerd met het minimaal aantal dieren dat nodig is om toeval als verklaring van de resultaten uit te sluiten. Hiervoor zal voor ieder experiment een berekening worden uitgevoerd om het minimaal aantal nodige dieren te bepalen. Meer muizen zullen niet worden gebruikt.
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.	Muizen worden gehuisvest op de best beschikbare manier, d.w.z. in groepsverband en met kooiverrijking. Ook zullen we zorgen voor kooiverrijking in de metabole kooien, bijvoorbeeld een huisje waar de muizen onder kunnen zitten. Daarnaast gebruiken we diermodellen waarmee we al veel ervaring hebben, waardoor het ongerief voor de muizen verminderd wordt, omdat we weten wanneer ziekteverschijnselen op kunnen treden en deze daardoor ook eerder kunnen herkennen.
4.4	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Indien het ongerief ten gevolge van de nierziekte hoger dreigt te worden als ingeschat, wordt de desbetreffende muis uit het experiment gehaald. Het doel van de experimenten is uiteraard het verminderen van ziektesymptomen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

11 augustus 2016

Beoordeling achteraf	Wegens ernstig ongerief bij een deel van de dieren dient een beoordeling achteraf plaats te vinden
----------------------	--

Andere opmerkingen Nee