1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Regulatie van zout- en mineraalresorptie door trilhaartjes in de nier
1.2	Looptijd van het project	1-1-2017 - 31-12-2021
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	trilhaartjes, nierziekten, nieren, zout- en mineraalresorptie

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

[X] 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)	Onze nieren filteren ons bloed zodat afvalstoffen afgevoerd kunnen worden via de urine. De voorurine bevat nog zout en mineralen die weer opgenomen worden omdat we er anders teveel van zouden verliezen. Wij denken dat trilhaartjes in de nier een belangrijke rol hierbij spelen. Trilhaartjes staan als voelsprieten op het celoppervlak. Zij voelen de stroming van voorurine in de nierbuisjes. Wanneer de trilhaartjes niet goed werken leidt dit tot een specifieke nierziekten (ciliopathieën). In dit project gebruiken we genetisch gemodificeerde muizen waarin een deel van de functie van trilhaartjes specifiek in de nieren kan worden uitgeschakeld. Het doel van dit project is om op te helderen op welke wijze trilhaartjes in de nier de opname van zout en mineralen reguleren. Ook zullen we onderzoeken waarom slecht functionerende trilhaartjes specifieke nierziekten (ciliopathieën) veroorzaken.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Het huidige project zal meer inzicht verschaffen in zout- en mineraalresorptie processen in de nier. Met name als het gaat over de rol van trilhaartjes hierin. Het project zal daarin niet alleen nieuwe kennis verschaffen omtrent dit onderwerp maar ook nieuwe methoden beschikbaar stellen voor het onderzoek van deze trilhaar gerelateerde resorptieprocessen. De nieuw verkregen kennis zal gepubliceerd worden in wetenschappelijke literatuur en onderwijsboeken. Door dit project wordt het mogelijk gemaakt voor andere onderzoekers en pharmaceutische/biomedische bedrijven om beter onderzoek te doen naar nieuwe behandelingen voor ciliopathieën. Op de lange termijn zullen patiënten daarvan profiteren.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Proefdier: Muis (genetisch gemodificeerd zodat de functie van trilhaartjes in de nier uitgeschakeld kan worden). Aantallen: 2700
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De muizen zullen stress en/of pijn ondervinden door: • bloedafname via prikken. • individuele huisvesting waardoor urine afgenomen kan worden, de muis zit dan 48 uur alleen waarna deze weer bij soortgenoten gehuisvest wordt. • verhoogde bloeddruk als gevolg van diëten (maximaal drie weken).
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Licht (76%) Matig (24%)

3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden gedood aan het eind van de dierproeven om de nieren, darmen en bloed verder in detail te onderzoeken. Men moet dan denken aan expressie van genen, eiwitten en de samenstelling van zouten en mineralen in het bloed van de dieren.

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.	Uit eigen ervaring en uit internationale wetenschappelijke literatuur blijkt dat de interactie tussen verscheidene organen een cruciale rol speelt in de opname van zout en mineralen en de regeling daarvan via hormonen. Dit kan niet goed nagebootst worden door proefdiervrije modellen.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Het is onze doelstelling om zo min mogelijk proefdieren te gebruiken in ons onderzoek. We zullen berekenen hoeveel proefdieren minimaal nodig zijn om betrouwbare resultaten te krijgen. Ons laboratorium heeft veel ervaring in het soort onderzoek beschreven in dit project waardoor wij goed in staat zijn een minimale hoeveelheid proefdieren te gebruiken.
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 wordt als model voor onze experimenten gebruikt omdat deze in veel opzichten qua zout en mineraal opname in de nier overeenkomsten vertoont met de mens. Daarnaast zijn wij in staat om bij de gebruikte muismodellen specifieke onderdelen van de nier te isoleren en hiermee celkweek experimenten te doen, hetgeen het ongerief voor de muizen sterk vermindert. Bovendien stelt dit ons in staat om de rol van trilhaartjes in deze nieronderdelen tot in detail te bestuderen. Voor dit type onderzoek is er geen beter model beschikbaar. Tijdens de experimenten in dit onderzoek zullen muizen samen gehuisvest worden met vrije toegang tot water en voeding. Echter, soms zal tijdelijke individuele huisvesting in een metabole kooi genoodzaakt zijn om urine te verzamelen. De urine bevat noodzakelijke parameters voor onze experimenten. De muizen krijgen maximaal 3 weken een dieet, waardoor we verwachten dat ze hier geen extra ongerief van ondervinden. De transgene muizen worden gedood voordat er cysten in de nier ontstaan, waardoor het ongerief door de ciliopathie wordt vermeden.

4.4	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Muizen worden gehuisvest in groepen, tenzij urine of ontlasting opgevangen moet worden. De muizen worden in dat geval individueel gehuisvest in metabole kooien voor een periode van maximaal 48 uur (24 uur gewenning, en 24 uur monster afname). Om stress voor de muizen te verminderen worden de individueel gehuisveste muizen in dezelfde ruimte geplaatst als de andere muizen. Om de best mogelijke resultaten te behalen, en het ongerief voor de muizen zoveel mogelijk te beperken, worden de muizen alleen behandeld door ervaren onderzoekers en (bio)technici. Voorafgaand aan de dierproeven is een definitieve lijst opgesteld van humane eindpunten waarbij de dierproef direct beëindigd wordt.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	27 januari 2017
Beoordeling achteraf	Nee
Opmerkingen	Nee