



Niet-technische samenvatting 20173664

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Het rol van de EGFR pathway in cystenieren
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Cystenieren, ADPKD, EGFR, groeifactor HB-EGF

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	☒ 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

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

3 Projectbeschrijving

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	Cystenieren is de meest voorkomende erfelijke nierziekte. De ziekte wordt gekarakteriseerd door de vorming van vochtblazen (cysten) in beide nieren waardoor uiteindelijk nierfalen ontstaat. Cystenierpatiënten hebben last van een hoge bloeddruk, cyste-infecties, cystebloedingen en een vol gevoel door toename van de grootte van de nieren. Aangedane individuen hebben rond hun 40^e tot 70^e levensjaar therapie nodig in de vorm van dialyse of niertransplantatie. Sinds kort is er een medicijn op de markt dat cystegroei remt (tolvaptan, een zogeheten <i>V2 receptor antagonist</i>). Dit medicijn heeft echter veel bijwerkingen en is slechts geschikt voor patiënten met een redelijke nierfunctie. Bovendien is het niet wereldwijd een geaccepteerde behandeling voor patiënten met cystenieren. Er is daarom behoefte aan additionele behandelopties. Onderzoek heeft laten zien dat de groeifactor HB-EGF (Heparin-binding EGF-
---	---

	like growth factor) vermoedelijk een belangrijke rol speelt in de ontwikkeling van cystenieren. Het primaire doel van dit project is om meer inzicht te krijgen in de rol van HB-EGF in cystenieren en in de vraag hoeverre uitschakeling van HB-EGF leidt tot remming van de vorming van cystenieren. Daarnaast leidt HB-EGF mogelijk tot een verminderd beschermend effect van tolvaptan op cystenieren. Daarom is het tweede doel van dit project om te onderzoeken of de combinatie van uitschakeling van HB-EGF en toediening van een V2 receptor antagonist leidt tot meer remming van cysteniervorming dan één van beide behandelingen separaat.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? De kennis opgedaan met dit project kan in de toekomst mogelijk gebruikt worden voor de behandeling van cystenieren. Voorkoming van verdere achteruitgang van de nierfunctie kan er toe bijdragen dat dialyse of een niertransplantatie niet meer nodig zijn of uitgesteld kunnen worden. Dit levert de patiënt grote gezondheidswinst op.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? 234 dieren (muizen en ratten) gedurende een periode van vijf jaar.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? In dit onderzoek zal gebruik worden gemaakt van muizen en ratten met cystenieren. Het ontwikkelen van cystenieren zal een belasting vormen voor de dieren, aangezien de nieren zullen groeien en de nierfunctie geleidelijk zal verminderen. Daarnaast zal gebruik worden gemaakt van muizen met een gedeeltelijke genetische uitschakeling van HB-EGF. In muizen met een volledige uitschakeling van HB-EGF worden hartproblemen gezien, echter niet in de muizen met een gedeeltelijke HB-EGF uitschakeling. In ratten zal HB-EGF worden uitgeschakeld middels een medicijn dat geen bijwerkingen heeft laten zien in eerdere studies. Als aan de hand van een go/no go moment wordt besloten door te gaan naar de laatste fase, zal een deel van de dieren een V2 receptor antagonist toegediend krijgen, een medicijn dat als bijwerking veel urineren en dorst kent.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? Alle proeven worden ingedeeld in matig ongerief.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop? De dieren worden na afloop geëuthanaseerd. Dit is noodzakelijk om de resultaten te onderzoeken.

4 Drie V's

4.1	Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig We maken gebruik van diermodellen met cystenieren en een diermodel waarin HB-EGF gedeeltelijke uitgeschakeld kan worden. Het is niet mogelijk om de effecten van de behandelingen op de ziekteprogressie van
-----	---

is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

cystenieren in gekweekte cellen te onderzoeken. Vanwege de complexiteit van cystenieren in combinatie met het uitschakelen van HB-EGF is onderzoek in levende proefdieren noodzakelijk.

4.2 **Vermindering**

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

De studie wordt in meerdere fasen opgedeeld. Door go/no-go keuzemomenten tussen de fasen in te bouwen, wordt onnodig gebruik van proefdieren voorkomen. Waar mogelijk worden gegevens uit de eerste experimenten hergebruikt in latere fasen.

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.

Cystenierdiermodellen in muis en rat hebben de hoogst mogelijke overeenkomst met de menselijke situatie van cystenieren.

Het gekozen muismodel waarin HB-EGF is uitgeschakeld, is het meest gebruikte model in de literatuur om uitschakeling van HB-EGF in dieren te onderzoeken.

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

Tijdens bepaalde delen van het experiment wordt pijnbestrijding toegepast. Bij gebruik van verdoving worden zoveel mogelijk handelingen gecombineerd om het aantal verdovingen zo laag mogelijk te houden.

Dieren worden regelmatig gecontroleerd op negatieve gevolgen voor het welzijn door de dieren regelmatig te wegen en eet- en drinkhoeveelheden te controleren (minimaal 1x per week).

Daarnaast zullen de dieren in groepen worden gehuisvest en kooiverrijking tot hun beschikking hebben.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

23 november 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee