Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 2016760

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Het optimaliseren van de behandelstrategie om nierschade door lithium te voorkomen.
1.2	Looptijd van het project	1-1-2017 - 31-12-2022
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Lithium, nier, muizen, bijwerkingen

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)

Lithium is de beste medicatie voor patiënten met bipolaire stoornissen (manische depressiviteit) en enkele andere mentale stoornissen en wordt door 1:1000 mensen van de populatie gebruikt. Helaas zorgt het bij een deel (~20%) van deze patiënten voor bijwerkingen in de nier. De nieren verliezen dan in het begin hun capaciteit om de urine te concentreren, wat resulteert in een veel grotere urine productie dan normaal. Daarnaast kan lithium ook leiden tot een algeheel verlies van nierfunctie, waardoor dialyse of een niertransplantatie noodzakelijk zijn. Het doel van dit project is om huidige maatregelen, die genomen worden om deze nierschade te voorkomen, te verbeteren en zo de nierschade te verminderen.

3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Dit project zal de huidige behandelmogelijkheden van nierschade door lithiumgebruik onderzoeken en zoeken naar mogelijke aanpassingen van de huidige behandelmogelijkheden. Deze kennis kan vervolgens gebruikt worden om nierschade bij mensen die lithium gebruiken te voorkomen of te verminderen.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	In dit project zal er gebruik worden gemaakt van maximaal 1894 muizen.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Het dier kan kortdurende stress ondervinden door bloed- en urineafname en het toedienen van medicatie, het bijkomen uit een narcose, door huisvesting in speciale onderzoekskooien om gedurende enkele dagen urine te verzamelen, en door de ontwikkelende nierschade.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Alle dieren zullen na afloop van de experimenten gedood worden om weefsels en bloed af te nemen voor uitgebreide analyse.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Alle dieren zullen na afloop van de experimenten gedood worden om weefsels en bloed af te nemen voor uitgebreide 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.	De processen die bij lithium-geinduceerde bijwerkingen betrokken zijn, zijn zeer complex en vereisen hormonale signalering tussen meerdere cel en weefselsystemen in en buiten de nier. Met proefdiervrije alternatieven kan dit niet goed worden nagebootst.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Alle in deze aanvraag beschreven aantallen zijn statistisch gezien nodig om goed en wetenschappelijk verantwoord onderzoek te doen. Kleinere aantallen kunnen leiden tot moeilijkheden om verschillen aan te tonen. Bij een aantal experimenten stellen we ook voor om het effect van lithium op 2 verschillende muizenstammen te testen. De kans is echter groot dat beide stammen een goed model vormen voor de schadelijke effecten van lithium. Daarom zullen we niet beide stammen tegelijkertijd testen, maar een voor een. Indien inderdaad blijkt dat de eerste stam die getest wordt een goed model is zal de andere stam niet meer worden getest, wat zal leiden tot een vermindering van het aantal muizen wat nodig is.
4.3	**Verfijning**	Lagere diersoorten, zoals de fruitvlieg zijn ongeschikt, omdat deze niet nauwkeurig

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.	genoeg overeenkomen met de lichamelijke vetstofwisseling, hormonale regulatie, immuunsysteem en weefselorganisatie zoals bij mensen. De nieren in de muis werken grotendeels hetzelfde als in mensen, en reageren vaak ook op dezelfde wijze op toxische stoffen. Wij hebben eerder aangetoond dat het toxische effect van lithium op de nier van muizen vergelijkbaar is met de renale effecten van lithium bij mensen. De diagnostische testen zijn waar mogelijk verfijnd. Zo willen we een serum lithium meter gebruiken, waarbij slechts 5 uL bloed (in plaats van 120 uL met de oude methode) nodig is om het bloed lithium te bepalen. Tevens zal bekeken worden of we de nierfunctie kunnen bepalen met een methode die geen herhaaldelijke bloedisolatie vereist. De mate van nierschade wordt tijdens de lithium behandeling in kaart gebracht. Op het moment dat de nierschade aanwezig is zullen de dieren niet nog langer worden blootgesteld aan de gevolgen van lithium, maar worden gedood, om negatieve gevolgen bij een langere blootstelling aan lithium te vermijden.
Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Alle dieren in experiment worden dagelijks gecontroleerd door hiervoor gekwalificeerd personeel. Eventuele afwijkingen van het natuurlijk gedrag zullen worden geregistreerd en indien nodig, zal actie worden ondernomen. Indien het ongerief wat de dieren ondervinden te groot is (te herkennen aan afwijkingen in onder andere gedrag, gewicht, vacht) zullen de dieren uit de proef worden gehaald om verder ongerief te voorkomen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	17 februari 2017
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee