Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 20171245

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Het verbeteren van uitkomst na niertransplantatie door gerichte interventie in het complement systeem.
1.2	Looptijd van het project	01-11-2016 tot 01-11-2021
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Niertransplantatie, complement systeem, interventie

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)

Het succes van niertransplantatie op korte termijn is groot, maar veel donornieren gaan op lange termijn verloren. De kwaliteit van de nier voor transplantatie speelt hierbij een grote rol. Vooral bij transplantatie met postmortale nieren is de kwaliteit verlaagd. Een mindere kwaliteit van de nier versterkt de schade die ontstaat door de periode dat de nier niet doorbloed is en weer doorbloed raakt tijdens de transplantatie (ischemie/reperfusie schade). Deze schade leidt tot groter risico op het langzaam op gang komen van de nier (delayed graft function), op acute afstoting en op chronische afstoting. Ontregeling van het complement systeem*, een belangrijk

		onderdeel van het aangeboren immuunsysteem, speelt een centrale rol in het ontstaan van deze schade in de nier. Dierexperimenteel onderzoek heeft laten zien dat het complement systeem geactiveerd wordt in alle fasen rondom niertransplantatie: de donor, tijdens preservatie, tijdens transplantatie en in de ontvanger. Deze productie en activatie van complement verslechtert de functie en overleving van de nieren. Het is daarom belangrijk om nieuwe interventie mogelijkheden, welke aansturen op het complement systeem, te onderzoeken. Dit draagt bij aan het verbeteren van nier transplantaatfunctie op lange termijn. *Definitie complement systeem: het complement systeem bestaat uit een groep eiwitten die belangrijk zijn in de afweer tegen bacteriën. Er zijn meer dan 30 eiwitten die deel uitmaken van dit systeem. De verschillende eiwitten hebben allemaal een specifieke functie binnen het afweersysteem.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Het doel van onze studie is om de functie van het niertransplantaat te verbeteren door gericht en effectief te targeten in het complementsysteem. Hierdoor zullen we uiteindelijk een bijdrage kunnen leveren in het verbeteren van de nierfunctie na transplantatie op lange termijn. Daarnaast zullen we door het onderzoeken van de interventiemogelijkheden ook meer kennis vergaren over de exacte rol van het complementsysteem in niertransplantatie.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	De experimenten worden uitgevoerd in muizen en ratten. Het project bestaat uit vier delen, welke elk een deel van het transplantatieproces vertegenwoordigen. Het totale aantal dieren is 2900 voor dit hele project. Opgesplitst in 1060 muizen en 1840 ratten.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De verwachte negatieve gevolgen zijn afhankelijk van het gebruikte model. In twee van onze modellen kan het welzijn van de dieren worden aangetast. Door middel van standaardisatie van de procedures en het gebruiken van ervaren biotechnici wordt het ongerief zo laag mogelijk gehouden. Bij overschrijding van het vooraf ingeschatte ongerief zullen passende maatregelen worden genomen.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Het zwaarste ongerief is ‘ernstig’. Het zwaarste ongerief zal bij ongeveer 19% van de dieren plaatsvinden. Overige dieren ondervinden matig (=19%), licht (41%) of geen (=terminaal) (21%) ongerief.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Om de nieren te kunnen analyseren zullen organen, bloed en urine worden verzameld. De dieren zullen daarom als onderdeel van het experiment worden gedood.

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.	Het onderzoeken van het effect van gerichte interventie in het complementsysteem op nier transplantaatfunctie kan tot op heden alleen worden bestudeerd door middel van dierexperimenteel onderzoek. Tot nu toe zijn er geen modellen die ons in staat stellen de complexiteit van onze vraagstelling in vitro goed te bestuderen.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Door middel van statistische testen zal vooraf worden bepaald hoeveel dieren nodig zijn om toeval van de resultaten uit te sluiten. Om het aantal dieren te verminderen zullen we alleen diermodellen gebruiken waar onze biotechnici voldoende ervaring mee hebben opgedaan. Hierdoor wordt de kans op spreiding van de resultaten verminderd. Daarnaast zullen we factoren die van invloed zijn op de uitkomst zoveel mogelijk standaardiseren, zodat het benodigde aantal dieren wordt beperkt.
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 experimenten worden uitgevoerd in muizen en ratten. Voor allebei de diersoorten hebben we goede diermodellen die de humane situatie goed nabootsen. We gebruiken muizen, omdat in muizen transgenese kan worden toegepast. Transgenese is een proces waarbij de genen van de muizen worden aangepast. Voor ons onderzoek maken we vooral gebruik van een bepaald type transgenese, genaamd knock-out. Hierbij wordt een specifiek eiwit van het complement systeem uitgeschakeld door de aanpassing van het bijbehorende gen. Dit stelt ons in staat de rol van een specifiek complement eiwit op de nierfunctie te onderzoeken. Daarnaast gebruiken we ratten, omdat het in ratten mogelijk is niertransplantaties uit te voeren, waardoor we de humane situatie exact nabootsen. Hierdoor zijn we in staat onze resultaten goed te kunnen transleren naar de humane situatie.
	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	In alle diermodellen is er sprake van adequate verdoving en pijnbestrijding. Hierdoor zullen de dieren geen pijn of angst ervaren tijdens de experimenten of tijdens het termineren.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	2 mei 2017

Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	De looptijd is anders dan aangegeven maar wel voor 5 jaar