

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Onderzoek naar nieuwe aanknopingspunten voor de ontwikkeling van behandelingen die nierschade kunnen beperken of genezen
1.2	Looptijd van het project	1-8-2017 - 1-8-2022
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	parietale epitheelcel, nierziekte, proximale tubulus, regeneratie, stromal derived factor 1

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)	Voor veel patiënten met acute of chronische nierziekten is geen adequate behandeling mogelijk, mede omdat voor verschillende nierziekten de onderliggende mechanismen onbekend zijn. Zowel in acute- als chronische nierschade zijn de nierbuisjes en de kleine bloedvaatjes (glomeruli en microvasculatuur) in de nier beschadigd. Wanneer deze nierschade niet tijdig wordt hersteld/gerepareerd treedt er verlies op van de nierfunctie. SDF-1 is een eiwit dat van belang lijkt te zijn voor een goede conditie en mogelijk herstel van de nierbuisjes en kleine bloedvaatjes. Om dit in detail te onderzoeken zullen we gebruik maken van speciale muizen waarin we SDF-1 of zijn receptoren gericht (cel-specifiek) kunnen uitschakelen. Door in deze muizen nierschade te induceren wordt precies duidelijk waar in de nier en wanneer tijdens het ziekteproces SDF-1 en zijn receptoren hun rol spelen en waar en wanneer er aanknopingspunten zijn voor nieuwe behandelingen.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Het beschreven onderzoek zal resulteren in nieuwe inzichten in de moleculaire mechanismen die betrokken zijn bij schade en herstel van de nierbuisjes en de kleine bloedvaatjes van de nier. De resultaten van dit onderzoek zullen we gebruiken om een follow-up studie in diersystemen te ontwikkelen. In deze diersystemen voor nierschade willen wij verder bestuderen of behandelingen gericht op SDF-1 de nierschade kunnen voorkomen of herstellen. Uiteindelijk doel is de ontwikkeling van een behandeling die de nierschade remt en herstel van het nierweefsel bevordert.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	De experimenten zullen worden uitgevoerd in muizen. We verwachten gedurende vijf jaar in totaal maximaal 1086 muizen nodig te hebben.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De mogelijke negatieve gevolgen voor de dieren bestaan uit: - Stress en ongemak door huisvesting in een metabole kooi - Stress, ongemak en pijn veroorzaakt door een injectie - Ongemak, en conditieverlies veroorzaakt door de nierschade - Ongemak en bijwerkingen veroorzaakt door gen-deficiëntie - Ongemak veroorzaakt door operatie (ischemie reperfusie model) - Ongemak door plaatselijke afbraak van spierweefsel

3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Het merendeel van de dieren in het onderzoek zal licht ongerief ondervinden (~58%). Het overige deel van de dieren zal matig ongerief ondervinden (~42%). Geen van de muizen zal ernstig ongerief ondervinden.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De proefdieren worden aan het einde van het experiment gedood om verder ongerief te voorkomen en om nieren en bloed te kunnen verwijderen 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.	De rol van SDF-1 in de cel onderzoeken we voor een groot deel in celweek systemen. Echter om de rol van SDF-1 in de (patho)fysiologie van de nier te onderzoeken hebben we een complex organisme nodig met een bloedsomloop en waarin alle verschillende niercellen aanwezig zijn. We kunnen daarom geen gebruik maken van proefdiervrije alternatieven.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Informatie uit voorgaande studies wordt gebruikt om de dierexperimenten zo te ontwerpen dat er zo min mogelijk dieren worden gebruikt om wetenschappelijk betrouwbare resultaten te krijgen. In de proefopzet zijn 'go/no go' momenten ingebouwd om, op basis van al verkregen resultaten, te beoordelen of de resterende proeven uitgevoerd kunnen/moeten worden. Op die manier wordt het aantal benodigde dieren beperkt tot het minimale aantal.
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.	Alleen in muizen kunnen we het te onderzoeken gen in nierweefsel uitschakelen en de complexe pathologie van de nierziekten van de mens nabootsen. In onze studies maken we gebruik van cel-specifieke induceerbare knock-out muizen. Dit betekent dat we het te onderzoeken gen in specifieke cellen en op elk gewenst moment kunnen uitschakelen. De muis is hierdoor alleen deficiënt voor het gen gedurende het dierexperiment, en niet voorafgaand aan het experiment zoals in een conventionele knock-out muis. Mogelijk ongerief als gevolg van de deficiëntie is naar verwachting ook minder omdat het gen alleen in de te onderzoeken cellen wordt uitgeschakeld en niet in alle cellen van de muis.

4.4

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

Alle dieren zullen dagelijks gecontroleerd worden op welzijn, waarbij gelet wordt op

- ademhaling,
- toestand van de vacht
- (ernstige) gewichtsafname
- hun gedrag.

Zodra afwijkende zaken worden geconstateerd die het doel van de proef onmogelijk maken of onnodig ongerief veroorzaken, zullen de dieren uit de proef genomen worden.

Sommige muizen zullen gedurende de proeven in een metabole kooi gehuisvest worden om urine (voor analyse) te kunnen opvangen. Om ongerief als gevolg van verblijf in de metabole kooi te beperken zullen er schuilhuisjes in de metabole kooi geplaatst worden.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum | 28 juni 2017

Beoordeling achteraf | Nee

Andere opmerkingen | Nee