1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Een muismodel voor het detecteren van schadelijke plasmafactoren in het bloed van patiënten met FSGS/MCD.
1.2	Looptijd van het project	1-1-2018 - 1-1-2023
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Nier, nefrotisch syndroom, eiwitverlies, patiëntenplasma, plasmafactor

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

[X] Fundamenteel onderzoek
[X] 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)	De nieren zorgen ervoor dat afvalstoffen via de urine worden afgevoerd. Wanneer de nierfilters beschadigd zijn, komt er eiwit in de urine terecht en daalt de hoeveelheid eiwit in het bloed. Dit wordt nefrotisch syndroom (NS) genoemd. NS kan het gevolg zijn van een nierziekte, maar soms is de oorzaak niet bekend (onverklaard NS). Focale segmentale glomerulosclerose (FSGS) en minimal change disease (MCD) zijn vormen van onverklaard NS, waarbij een factor in het plasma schade toebrengt aan de nierfilters. Uiteindelijk komen deze patiënten aan de dialyse of ontvangen ze een transplantaatnier. De aanwezigheid van een plasmafactor verklaart ook waarom in veel patiënten met onverklaard NS een gedoneerde nier helaas ook direct na de transplantatie beschadigd raakt. Patiënten raken hierdoor soms hun transplantaatnierfunctie kwijt en moeten opnieuw aan de dialyse. Soms moet de factor uit hun bloed gefilterd worden met een techniek die veel lijkt op dialyse. De doelstelling van dit onderzoek is het opzetten van een betrouwbaar model waarmee de schadelijke factor in het bloed van patiënten met FSGS/MCD gedetecteerd kan worden, en waarmee vervolgens deze factor uiteindelijk kan worden geïdentificeerd.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Het voorgestelde diermodel zal een gevalideerde methode opleveren waarmee de plasmafactor van patiënten met FSGS/MCD kunnen worden gedetecteerd. Dit zal bijdragen aan de ontdekking van de oorzaak van deze ziekte. Als de oorzaak bekend is, zal de diagnostiek en behandeling van deze patiënten enorm verbeteren. Als met behulp van het voorgestelde diermodel de schadelijke factor kan worden geïdentificeerd, dan kan uiteindelijk een meetmethode worden ontwikkeld waarvoor geen proefdieren meer nodig zijn. Daarmee zullen we dan vóór de transplantatie kunnen voorspellen of de ziekte na transplantatie zal terugkeren en daar eventueel maatregelen tegen nemen.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	In dit dierexperiment zullen muizen worden gebruikt met een genetische achtergrond die ze gevoeliger maakt voor eiwitverlies in de urine. Er zullen maximaal 869 muizen worden gebruikt.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Muizen zullen ongerief ondervinden door het injecteren van plasma en een één- of tweemalig verblijf van 24 uur in een metabole kooi. Een metabole kooi is een speciale kooi met een rooster waardoor de urine opgevangen kan worden. Zonder deze speciale kooien is het niet mogelijk betrouwbaar urine te verzamelen van de muizen. Het plasma van patiënten kan de nieren van de muizen beschadigen waardoor er eiwit in de urine terechtkomt. Er zullen echter alleen kortlopende experimenten worden uitgevoerd, waardoor de muizen niet ziek zullen worden.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Het verwachte ongerief voor de muizen wordt ingedeeld op licht (96%) of matig (4%).

3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden allen gedood na afloop van de proef. De dieren kunnen ernstig ziek worden vanwege hun nierbeschadiging als ze langer blijven leven.

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 hoofddoel is het opzetten van een diermodel dat de schadelijke plasmafactor buiten de patiënt kan detecteren. Hiervoor is een uitleesmethode nodig die klinisch relevant is, namelijk eiwitverlies in de urine. Hiervoor zijn levende dieren nodig, omdat deze een bloedsomloop en nieren hebben, en urine produceren. Muizen zijn de 'laagst' mogelijke diersoort met een anatomie en fysiologie die voldoende vergelijkbaar is met de mens in het kader van onderzoek naar nierfilterbeschadiging. Het complex van factoren dat leidt tot nierschade en proteïnurie is niet te bestuderen in lagere diersoorten zoals zebravis of fruitvlieg. Celmodellen of andere proefdiervrije alternatieven zijn in dit stadium nog onvoldoende klinisch relevant.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Om te voorkomen dat er onnodig veel muizen gebruikt worden, zullen eerst een aantal kleinere proeven worden uitgevoerd om de exacte proefopzet te bepalen. Hierdoor zijn uiteindelijk minder dieren nodig. Ook met behulp van statistiek wordt het aantal muizen zo klein mogelijk gehouden.
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.	Er wordt een experimenteel diermodel gebruikt waarmee al veel ervaring is opgedaan. Het ongerief voor de muizen wordt verminderd omdat bekend is wanneer ziekteverschijnselen op kunnen treden. Daardoor kunnen deze ook eerder herkend worden en de dieren uit de proef genomen worden.
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 muizen zullen dagelijks gecontroleerd worden op welzijn. Wanneer een dier meer ongerief heeft dan is toegestaan voor dit experiment dan wordt het uit de proef gehaald. De muizen zullen tijdens de proeven in metabole kooien geplaatst worden om urine op te vangen voor analyse. Om het ongerief van de muizen zoveel mogelijk te verminderen, worden in elke kooi schuilhuisjes geplaatst.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	23 januari 2018
Beoordeling achteraf	Nee

Andere Opmerkingen	Nee