



Niet-technische samenvatting 20185326

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Het moduleren van RNA moleculen om de ontwikkeling van nierschade tegen te gaan
1.2 Looptijd van het project	01-04-2018 tot 01-04-2023
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Chronisch nierfalen, nier-regeneratie, innovatie

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
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☐ 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)	Dit project is een wijziging/aanvulling op het project zoals beschreven in NTS20171145. Chronisch nierfalen treft in Nederland ongeveer een op de tien volwassenen, met suikerziekte als primaire oorzaak. Mede door het sterk verhoogde risico op hart en vaatziekten hebben nierpatiënten vaak een verminderde kwaliteit van leven en sterk vergrootte kans op voortijdig overlijden. Ongeacht de oorzaak is chronisch nierfalen het resultaat van een toenemende beschadiging en verlies van functie van het nierweefsel met helaas vaak als resultaat een totaal verlies van de nierfunctie en een noodzaak voor nier-vervangende therapie zoals nierdialyse of, zo mogelijk, een niertransplantatie. Uit onderzoek van het humane genoom is gebleken dat er vanuit DNA
---	---

gevormde RNA moleculen bestaan die niet (zoals gewoonlijk) coderen voor eiwitten maar wel gen regulerende functies hebben in menselijke cellen. Er zijn aanwijzingen dat deze extra laag van regulatie van genexpressie (genaamd "post-transcriptionele regulatie") een centrale rol speelt in het moduleren van de ontwikkeling van nierfalen maar ook het herstellend vermogen van de nier.

In dit project gaan we onderzoeken of het moduleren van deze laag van post-transcriptionele regulatie (d.m.v. het toedienen van specifieke remmers en stimulators) de ontwikkeling van nierschade zou kunnen remmen en de nier kan stimuleren om zijn zelf herstellend vermogen te verhogen en de achterliggende mechanismes beter te begrijpen. Ook zullen we veiligheidsstudies uitvoeren (onderzoeken of er bijwerkingen optreden) om het effect van het toedienen van de moleculen die post-transcriptionele regulatie beïnvloeden beter te begrijpen. Dit zou uiteindelijk de mogelijkheid kunnen bieden om therapeutische strategieën te ontwikkelen die aanzetten tot regeneratie van de nier en de ontwikkeling van chronisch nierfalen kunnen remmen.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

Maatschappelijk belang:

Het vinden van nieuwe therapeutische targets zou uiteindelijk kunnen leiden tot de ontwikkeling van nieuwe medicijnen die het ziekteverloop van patiënten met nierfalen drastisch kunnen verbeteren.

Wetenschappelijk belang:

Meer inzicht krijgen in de (post-transcriptionele) regulatie rondom nierfalen en de herstellende capaciteit van de nier zal de kennis vergroten rondom de biologische mechanismen die ten grondslag liggen aan nierfalen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Voor het onderzoek gebruiken we muizen. In dit onderzoek ligt de nadruk op het leren begrijpen van de biologie hoe nierfalen zich ontwikkelt en hoe de nier dit zelf kan herstellen, wat kan leiden tot nieuwe aangrijpingspunten voor medicatie. In totaal zijn er maximaal 1026 muizen voor dit onderzoek nodig.

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

Met behulp van chirurgische handelingen veroorzaken we bij de muizen suikerziekte en nierfalen. Alle chirurgische handelingen worden uitgevoerd onder narcose. Om bij te kunnen houden hoe ziek de dieren zijn, moeten we af en toe bloed afnemen, en om post-transcriptionele regulatie te moduleren zullen we moleculen toedienen via het bloed. Als gevolg van deze procedures waar nierfalen en diabetes in muizen wordt nagebootst kan matig ongerief ontstaan, en in de veiligheidsstudies kan mild ongerief ontstaan.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

Licht ongerief: (29%)

Matig ongerief: (71%)

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De muizen worden gedood, waarna de organen uitgebreid geanalyseerd worden



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.

Voordat het besluit wordt genomen om een dierstudie uit te voeren wordt eerst gekeken of er alternatieve manieren zijn om de onderzoeksvraag te beantwoorden. De ontwikkeling van nierfalen is zeer complex waarbij onder andere zowel de nier als de bloedsomloop betrokken is en meerdere celtypen een rol spelen. We kunnen deze reacties momenteel nog niet nabootsen in iets anders dan een levend organisme. Desalniettemin proberen we eerst in celweefselsystemen kandidaat moleculen te identificeren die het potentieel hebben om nierfalen tegen te gaan en daarover zoveel mogelijk informatie te verzamelen.

4.2 Vermindering

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

We kijken in de opbouw van de studies uitvoerig naar manieren om het aantal benodigde dieren te minimaliseren. Dit doen we door een goede statistische onderbouwing van de studies te maken en gebruik te maken van jarenlange ervaring van de wetenschappers.

4.3 Verfijning

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersoort(en) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

De muis wordt gebruikt om de biologische processen achter de ontwikkeling van nierfalen en de herstellende capaciteit beter te begrijpen. De muis is een zeer geschikt model omdat er zeer veel bekend is over de biologische processen van de muis, ze veel overeenkomsten hebben met die van de mens, en er zeer geschikte technieken aanwezig zijn om nierfalen te kunnen bestuderen in muizen waaronder de mogelijkheid om muizen genetisch te modificeren wat het mogelijk maakt om zeer doelgericht onderzoeken te kunnen doen.

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

Tijdens het gehele onderzoek wordt de gezondheid van de muizen goed in de gaten gehouden. Dit wordt gedaan door ervaren onderzoekers en dierversorgers. Wanneer de gezondheid teveel achteruit gaat wordt het protocol aangepast of de muis wordt onder verdoving gedood. Daarnaast zal tijdens de studies adequate verdoving en pijnstilling toegepast worden indien nodig.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

7 juni 2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee