



Aanvulling Niet-technische samenvatting

Beoordeling achteraf 2016612-BA

1.1	Titel van het project	1 Algemene gegevens Therapeutische potentie van heparanase 2 in de behandeling van nierfalen
2.1	Welke diersoorten zijn gebruikt?	2 Gebruik dieren In dit project zijn twee soorten dieren gebruikt. Voor het nierontstekingsmodel hebben wij alleen mannelijke muizen gebruikt. Het is bekend uit de literatuur dat vrouwen door de cyclus van hormonen (progesteron, oestrogeen) anders reageren dan mannen met testosteron.
2.2	Hoeveel dieren zijn gebruikt?	Voor het nierontstekingsmodel zijn uiteindelijk 48 muizen gebruikt en voor het diabetische nierziektemodel 30. In totaal 78 van de 440 muizen die in de vergunning stonden. Dit komt omdat alleen de pilotstudies zijn uitgevoerd.
2.3	Wat is het werkelijke ongerief dat de dieren hebben ondergaan?	Vooraf was het ongerief voor het nierontstekingsmodel ingeschat op ernstig. Er hadden van 48 muizen 32 muizen ernstig ongerief. De muizen die mild ongerief hebben gehad zijn de 6 controle muizen. Deze muizen hebben mild ongerief, omdat ze geen LPS hebben gehad, waardoor ze niet ziek zijn geworden. De andere 10 muizen die niet ziek waren geworden door de LPS toediening hadden ook mild ongerief. De muizen krijgen LPS in de buik ingespoten. Het is bekend dat deze injectie niet altijd succesvol verloopt, doordat bijvoorbeeld in de darmen wordt gespoten en dan verdwijnt de LPS uit het lichaam voordat de muis ziek is geworden. Voor het diabetische nierziektemodel was het ongerief op matig ingeschat en dat is ook zo gebleken. Ze waren niet zichtbaar ziek geworden, mede doordat ze insuline kregen bij glucosewaarden van 25mmol/l of hoger.
3.1	Wat zijn de belangrijkste opbrengsten van het project?	3 Opbrengsten Voor beide experimenten zijn de doelen behaald en is aangetoond dat nierfalen met heparanase 2 is verminderd. Over deze experimenten is een manuscript in voorbereiding:

De resultaten zijn zo veelbelovend dat een patentaanvraag wordt overwogen. Vervolgonderzoek zal gericht zijn op het verder ontrafelen van de onderliggende mechanismen van heparanase 2-gemedieerde nierbescherming en het gebruik van heparanase 2 mRNA, omdat hiermee alleen specifiek de nier wordt bereikt. Daarnaast zal de mogelijkheid van het opzetten van een klinische studie waarin nierpatiënten en patiënten met sepsis worden behandeld met (stukjes) heparanase 2 eiwit, worden geëxploreerd.

4 Nieuwe inzichten

4.1 Zijn er nieuwe inzichten die kunnen leiden tot vervanging, vermindering en/of verfijning?

Door de hulp van een statisticus hebben wij bepaald hoeveel muizen nodig waren om de eerste pilot uit te voeren. Dit heeft geleid tot een mooi resultaat, waardoor minder muizen gebruikt zijn, omdat alleen de pilot is gedaan. Tevens was het tijds punt 48 uur voldoende. De beoogde LPS groepen 6 en 24 uur waren achteraf gezien dus niet noodzakelijk en kunnen in toekomstige experimenten achterwege gelaten worden. **(Vermindering)**

Het project heeft niet geleid tot nieuw inzichten voor verdere vervanging van proefdieren. Daarnaast zijn er tot op heden geen alternatieven beschreven in de literatuur die zouden kunnen dienen als volwaardig alternatief voor het LPS-geïnduceerde nierontsteking en diabetische nierziektemodel. Wij en anderen werken momenteel wel aan het ontwikkelen van een nierfilter, alsmede aan de ontwikkeling van meer ontwikkelde nierorgaanjes. Deze in vitro modellen zouden in de toekomst deels als alternatief voor diermodellen kunnen dienen voor mechanistisch onderzoek gericht op de nierfilter, maar deze modellen kunnen helaas niet dienen als vervanging voor een in vivo model dat alle mogelijke mechanismen integreert. **(Vervanging)**

In het nierontstekingsmodel hebben wij gebruik gemaakt van warmtematjes en langere drinknippels en nat voer, waardoor de muizen minder ongerief hebben en geen muis het humane eindpunt heeft bereikt, voordat het experiment was afgelopen. **(Verfijning)**

Voor het diabetische nierziektemodel is tijdens het project een amendement aangevraagd om de osmotische pomp onder narcose plaatsen om het ongerief zo laag mogelijk te houden. **(Verfijning)**

Het is goed om te realiseren dat voor het gebruik van een osmotische pomp als toediening van therapie een hoge concentratie nodig is. In ons geval konden we deze concentratie niet bereiken voor de beoogde therapie (de peptides). Hierdoor hebben we het heparanase 2 eiwit gebruikt in plaats van de peptides. Het is dus goed om vooraf te proberen of dit mogelijk is. **(Verfijning)**

Een mogelijkheid zou zijn om de score voor algeheel ongerief (uitdroging, activiteit, vachtstructuur) verder te verfijnen en hierbij bijvoorbeeld de lichaamstemperatuur te betrekken in het geval van het LPS model. **(Verfijning)**

5 In te vullen door CCD

Publicatie datum

13 juli 2022

Andere opmerkingen

Nee