



# Aanvulling Niet-technische samenvatting

## Beoordeling achteraf 20185047-BA

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| 1.1 Titel van het project            | <b>1 Algemene gegevens</b><br>Speelt TRPC6 de hoofdrol bij het ontstaan en de behandeling van schade aan het nierfilter?  |
| 2.1 Welke diersoorten zijn gebruikt? | <b>2 Gebruik dieren</b><br><br>Voor dit experiment wilden we muizen gebruiken waarbij we het gen dat verantwoordelijk is voor de productie van het eiwit TRPC6, een calciumkanaal dat oa verantwoordelijk is voor de calciuminstroom in bepaalde niercellen, kunnen uitzetten op een door ons gekozen moment en in specifieke nier cellen om zo te kunnen onderzoeken of TRPC6 op deze niercellen iets te maken heeft met eiwitverlies in de urine. Hiervoor hebben we drie soorten muizen gebruikt: <ul style="list-style-type: none"><li>- Controle muizen waarbij TRPC6 niet kan worden uitgezet</li><li>- TRPC6 uitzetbare muizen, waarbij TRPC6 uitgeschakeld kan worden op twee identieke exemplaren van een gen (allelen) in de nier cel</li><li>- TRPC6 uitzetbare muizen waarbij op het ene exemplaar van het gen de "uitschakelbare variant" van TRPC6 zit en op het andere exemplaar het normale TRPC6 gen</li></ul> We hebben met deze muizenstammen eerst uitgezocht of je eiwitverlies krijgt doordat de muizen geen of verminderde TRPC6 hadden (deelexperiment A). We zagen geen eiwitverlies bij alle muizen na het uitzetten van TRPC6. Hierdoor hebben wij in deelexperiment B alleen de controle muizen en de muizen waarbij TRPC6 uitgeschakeld kan worden op twee identieke exemplaren van een gen meegenomen. We hebben muizen waarbij TRPC6 op een gen zit niet meer meegenomen, want dat hadden we alleen gedaan als er bij de twee exemplaren TRPC6 muizen eiwitverlies zou optreden. In deelexperiment B hebben we de muizen bekeken in het nierziekte model waarin verlittekening van het nierfilter ontstaat. We hebben voor alle experimenten zowel mannelijke als vrouwelijke dieren meegenomen. |
| 2.2 Hoeveel dieren zijn gebruikt?    | We hebben in totaal voor deelexperiment A, 132 muizen gebruikt en voor deelexperiment B, 77 muizen. In totaal zijn dat 209 van de oorspronkelijk uitgerekenende 1860 muizen.  |

2.3 Wat is het werkelijke ongerief dat de dieren hebben ondergaan?

Vooraf was het ongerief voor deelexperiment A op licht ingeschat (100%) en dit was achteraf ook zo.

Voor deelexperiment B was het volgende vooraf ingeschat: licht ongerief (50%), matig ongerief (45%), ernstig ongerief (5%)

In totaal hebben wij voor deelexperiment B 77 muizen gebruikt van de 320 muizen, waarvan 27 dieren licht ongerief hadden (35%), en 50 dieren matig ongerief (65%). Het aantal matig ongerief is hoger uitgevallen omdat we minder dieren hebben gebruikt dan vooraf berekend (zie uitgebreide verklaring in de volgende alinea). 3 muizen hadden ernstig ongerief doordat ze meer dan 20% gewichtsverlies hadden. Dit is 4% van de 77 muizen en dit is niet hoger dan vooraf ingeschat.

We hebben deelexperiment C en deelexperiment D niet meer uitgevoerd vanwege de resultaten die wij kregen uit deelexperiment B. We zagen namelijk geen verschil tussen de controle muizen en de muizen met het uitzetbare TRPC6. Bij nadere genetische analyse bleek de TRPC6 muizenstam genetisch te zijn veranderd, waardoor het specifiek uitschakelen van TRPC6 in niercellen niet meer werkte. Deze genetische analyse hebben we gedaan op de muizen die nierschade hebben ontwikkeld (dit is de matig ongerief-groep). Hierdoor hebben we uiteindelijk in verhouding meer dieren gebruikt vanuit de matig ongerief-groep dan de controle groep (dit is de licht ongerief-groep). Hierdoor is de percentuele verhouding tussen de gebruikte dieren verschoven. Echter, als we kijken naar het totaal (320 muizen) hebben we achteraf dus maar 77 muizen gebruikt.

3.1 Wat zijn de belangrijkste opbrengsten van het project?

### 3 Opbrengsten

Voor deelexperiment A was het doel behaald, omdat de muizen geen verschil lieten zien tussen de controle muizen en de muizen met het uitzetbare TRPC6. Helaas bleek later dat we niet hebben kunnen aantonen dat TRPC6 in de niercellen is uitgezet in deze muizen. Zo ook voor de muizen die waren behandeld om nierziekte te krijgen. Voor ons onderzoek betekent dit dat we opzoek moeten gaan naar een ander (dier) model om te kunnen onderzoeken of TRPC6 op de niercel iets te maken heeft met eiwitverlies in de urine.

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

### 4 Nieuwe inzichten

We hebben eerst deelexperiment A uitgevoerd om te kijken of er verschil was tussen de controlemuizen en de twee groepen waarin TRPC6 uitgezet kon worden. Dit was niet het geval waardoor wij een groep muizen niet meer hoefde mee te nemen in deelexperiment B (**vermindering**). Uit de experimenten kwam duidelijk naar voren dat het moeilijk is aan te tonen dat TRPC6 op de niercellen kan worden verwijderd of verminderd. Hierdoor zijn we niet gestart met deelexperiment C en deelexperiment D om de rol van TRPC6 te bekijken in twee verschillende nierziekte modellen (**vermindering**).

Voor vervanging zijn wij en anderen bezig aan het ontwikkelen van een nierfilter, en ook aan de ontwikkeling van meer ontwikkelde nierorgaanjes. Deze laboratorium modellen zouden in de toekomst deels als alternatief voor diermodellen kunnen dienen voor mechanistisch onderzoek gericht op de nierfilter. Deze modellen kunnen helaas nog niet dienen als vervanging voor een diermodel dat alle mogelijke mechanismen integreert (**vervanging**).

Voor de verfijning hebben wij gezorgd bij het FSGS-model voor natvoer en voor langere drinkknippels, zodat de muizen minder ongerief ervaren (**verfijning**).

## 5 In te vullen door CCD

Publicatie datum

28-9-2023

Andere opmerkingen

Nee