

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Functionele en therapeutische studies in mutante diermodellen voor erfelijke netvliesdegeneratie
1.2	Looptijd van het project	1-9-2015 - 1-10-2020
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Netvlies, Ziektemechanismen, Blindheid, Erfelijke netvlies degeneratie

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)	Uit recent klinisch onderzoek is gebleken dat patiënten met een erfelijke vorm van blindheid of slechtziendheid met succes behandeld kunnen worden via genetische therapieën, zoals het inbrengen van een gezonde kopie van het gemuteerde gen in het netvlies van het oog. Voor het ontwikkelen van nieuwe therapieën en verbeteren van bestaande therapieën is het echter van essentieel belang om de oorsprong van blindheid en slechtziendheid in kaart te brengen en te begrijpen, door gebruik te maken van cel- en diermodellen. In dit project zullen we: 1) diermodellen met een erfelijke vorm van blindheid maken en karakteriseren. 2) de functie en eigenschappen van de betrokken eiwitten in levende cellen bestuderen.
3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	In dit project worden diermodellen voor erfelijke netvliesdegeneratie gegenereerd en gekarakteriseerd, ten einde de mechanismen die ten grondslag liggen aan erfelijke netvliesziekten te ontrafelen. Enerzijds levert dit een enorme kennisverbreding op, anderzijds zullen de resultaten van dit onderzoek ook van wezenlijk belang zijn voor vervolgonderzoek waarin we nieuwe therapeutische strategieën willen ontwikkelen en uittesten. Dit zal als basis kunnen dienen voor toekomstige klinische trials in de mens om het zicht te herstellen en de kwaliteit van leven van blinde en slechtziende patiënten te verbeteren.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	In dit project zullen we gebruik maken van genetisch gemodificeerde diermodellen in muis en vis. We verwachten hiervoor circa 770 muizen en 640 zebrafissen te gebruiken.
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	We verwachten dat de blinde en slechtziende dieren gedurende hun leven slechts beperkt ongerief zullen hebben, omdat de slechtziendheid geleidelijk zal verergeren in de tijd en voor het dier belangrijke zintuigen zoals het gehoor en reukzin normaal zijn. Veel van de analyses zullen post-mortem worden uitgevoerd, terwijl de functionele testen tijdens het in leven zijn van de dieren worden uitgevoerd onder lokale verdoving en/of met pijnbestrijding indien nodig. Zodra er signalen zijn van ongerief die niet gerelateerd zijn aan het experiment, dan zullen de dieren uit de proef worden gehaald.

3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	De beschreven experimenten omvatten zowel het genereren alsook het analyseren van dieren met netvliesdegeneratie. We verwachten matig ongerief tijdens de in vivo functionele studies, en het ongerief zal terminaal zijn voor de dieren waarbij post-mortem analyse van netvliesweefsel zal plaatsvinden. Voor de muizen verwachten we matig ongerief indien er in vivo functionele testen worden uitgevoerd, dit zal naar verwachting zijn bij ca. 20% van de muizen. Voor de zebravisstudies verwachten we nauwelijks ongerief gedurende het leven, omdat het merendeel van de analyses post-mortem zal plaatsvinden.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Na afloop van het experiment worden de dieren gedood, en worden de ogen gebruikt 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 proefdier vrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	De eigenschappen en functie van het oog kunnen helaas niet in celkweeken worden nagebootst, daarvoor hebben we levende dieren nodig.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Voorafgaand aan dierproeven, maken we gebruik van celkweek studies voor het bepalen van de efficiëntie en uitkomsten van de geplande oogbehandelingen. Pas na positieve resultaten in deze celsystemen zullen dierproeven worden gestart. In de zebravis zullen we met name gebruik maken van embryos, die niet als proefdier worden aangemerkt.
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.	We hebben gekozen voor muizen en zebravissen omdat deze diersoorten bepaalde eigenschappen hebben die uitstekend passen bij het beantwoorden van onze onderzoeksvragen. Zo lijkt de opbouw van hun netvlies erg op dat van de mens, en zijn de genetische en moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan zien en visuele beperking vergelijkbaar. Voor elk experiment zal een zo klein mogelijk dieren gebruikt worden waarbij statistisch significante resultaten behaald kunnen worden. Tevens zal verdoving en pijnstilling worden toegepast om ongerief te beperken.

4.4	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	We passen verdoving en pijnstilling toe om het ongerief te beperken. De dieren zullen door ons en dierverzorgers nauwlettend in de gaten gehouden worden. Zodra er signalen zijn van ongerief dat niet gerelateerd is aan, of niet in verhouding staat tot de baten van het experiment, dan zullen de dieren uit het experiment worden gehaald.
-----	---	---

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	24 september 2015
Beoordeling achteraf	
Andere opmerkingen	De looptijd van de vergunning is van 21 september 2015 tot en met 1 september 2020.