Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 2016632

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Naar een oplossing voor myopie: van genen tot functies en mechanismen
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Myopie, Refractie, Genetica, Omgevingsfactoren, Therapie

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
- ☐ 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)

Myopie (bijziendheid) is een oogafwijking waarbij het oog te lang doorgroeit zodat het brandpunt van de ooglens vóór het netvlies komt te liggen. Vanaf een bepaalde gradatie van myopie wordt de kans op oogaandoeningen die kunnen leiden tot blindheid groter. Omdat myopie zich al vroeg ontwikkelt, wanneer het oog in de groeifase is, is het van belang de afwijking tijdig te diagnosticeren en te behandelen, om zo complicaties op latere leeftijd te voorkomen. Helaas zijn de behandelmogelijkheden op dit moment erg beperkt (oogdruppels, contactlenzen) en niet vrij van ongemak. Het is opvallend dat het vóórkomen van myopie wereldwijd sterk toeneemt.

Analyse van het genoom van grote groepen mensen heeft aangetoond dat er een relatie bestaat tussen een groot aantal verschillende genen en myopie (myopie-risicogenen). Daarnaast spelen omgevingsfactoren een rol. Zo is gevonden dat kinderen die weinig buiten spelen een grotere kans hebben op het ontwikkelen van myopie. Ook het verrichten van werk, dat gepaard gaat

		met kijken naar dingen op korte afstand, is een risicofactor. Waaróm dit risicofactoren zijn is echter nog onduidelijk. In een experimenteel diermodel willen we uitzoeken hoe de geïdentificeerde myopie-risicogenen myopie veroorzaken. Tevens willen we uitzoeken welke omgevingsfactoren de kans op myopie vergroten en of er een interactie is met de myopie-risicogenen. Verder onderzoeken we de processen die bepalen of een oog stopt met groeien als er een scherp beeld wordt gevormd op het netvlies, en hoe de myopie-risicogenen en omgevingsfactoren dit mechanisme verstoren. Voor de studie opzet hebben we gekozen voor een beproefd muismodel waarbij lenzen gebruikt worden om bijziendheid te ontwikkelen. Het uiteindelijke doel van het onderzoek is om met deze fundamentele kennis nieuwe therapieën te ontwikkelen voor de behandeling van myopie op jonge leeftijd, zodat de kans op slechtziendheid en blindheid zal verminderen.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	We verwachten voor een aantal genen en omgevingsfactoren aan te tonen dat ze de groei van het oog op zodanige wijze verstoren dat het oog myopie ontwikkelt. We verwachten ook dat voor sommige genen het effect door bepaalde omgevingsfactoren versterkt wordt. Verder willen we het mechanisme achter myopie in kaart brengen (celtypen en moleculaire processen), zodat we het gevonden effect van genen en omgevingsfactoren kunnen verklaren. Met de nieuwe kennis verwachten we een aantal potentiële nieuwe therapieën te kunnen testen om de mechanismen die bij vorming van myopie betrokken zijn te beïnvloeden.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Diersoort: muizen Geschat aantal: 10200
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Pijn door operaties, stress door tijdelijke beperking van bewegingsvrijheid, stress door injecties.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	8860 matig ongerief (myopie inductie protocol), 1340 mild ongerief (enkel gebruikt voor het verkrijgen van levend weefsel mogelijk in combinatie met een aangepaste lichtconditie of verrijkte huisvesting, of voor welzijnsevaluatie).
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden gedood en de weefsels worden gebruikt in het kader van de doelstellingen van het onderzoek.

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.	De proeven zijn gericht op het bestuderen van een complexe interactie tussen genen, omgevingsfactoren, weefsels en het gedrag van een organisme. Deze experimenten vereisen intacte dieren die normaal gedrag vertonen, omdat dit normale gedrag onlosmakelijk verbonden is met de processen die myopie veroorzaken en beïnvloeden. De proeven vormen een geheel met grote populatiestudies naar het ontstaan van myopie bij mensen om een oorzakelijk verband tussen genen, omgevingsfactoren en myopie vast te stellen.
4.2	**Vermindering**	Aan het streven naar vermindering is op de volgende manier invulling

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	gegeven. We zullen het aantal dieren dat we nodig hebben voorafgaand aan een experiment bepalen aan de hand van een statistische toets. Als we hierover nog geen uitspraak kunnen doen, zullen we eerst slechts een klein aantal dieren gebruiken in een testexperiment, om de grootte van het effect te kunnen schatten. Daarna kunnen we alsnog het aantal dieren bepalen aan de hand van een statistische toets. Ook zullen we zowel mannetjes als vrouwtjes gebruiken, zodat geen dieren onnodig worden gedood door een overschot. Ten slotte gebruiken we de dieren die in de experimenten hebben meegedaan ook voor anatomische en weefselstudies.
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.	Het muizen-model is bij uitstek het meest verfijnde model voor dit project. Het oog van de muis is anatomisch vergelijkbaar is met dat van de mens en de levenscyclus van de muis is zodanig dat myopie in redelijk korte tijd geïnduceerd kan worden. Een andere belangrijke factor is de beschikbaarheid van een groot aantal genetisch gemodificeerde muislijnen, waarvan een aantal specifiek in dit onderzoek gebruikt kunnen worden. Het vinden of genereren van muizenstammen die bruikbaar zijn voor dit onderzoek is zeer gebaat bij het feit dat het genoom van de muis bekend is. Verder zijn de muizen relatief eenvoudig aan gestandaardiseerde omgevingsfactoren bloot te stellen. Mede daardoor is de muis een gevalideerd myopiemodel met een uitgebreide literatuur, wat gebruikt kan worden als referentiemateriaal waarmee onze resultaten vergeleken kunnen worden. De jarenlange ervaring van ons lab met experimenten waarbij de visuele functie van muizen wordt getest biedt in deze context een extra voordeel. Daar komt bij dat er voor onderzoek met muizen een groot aantal technieken beschikbaar is. Veel apparatuur en hulpmiddelen voor gedragsonderzoek voor de muis zijn al aanwezig op het instituut. De combinatie van deze factoren maakt het mogelijk om de complexe interactie tussen genen, omgevingsfactoren en gedrag enerzijds, en de ontwikkeling van myopie anderzijds, tot in het kleinste detail te bestuderen.
Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Alle chirurgische handelingen die kunnen leiden tot ongerief of pijn worden met adequate anesthesie en pijnstilling uitgevoerd. Gedrag, uiterlijk en gewicht van dieren worden op regelmatige basis gecontroleerd (kort na een operatie 1-2 keer per dag, anders 1 keer per week). Bij tekenen van afwijkingen wordt actie ondernomen (bijvoorbeeld door extra krachtvoer of pijnmedicatie), of wordt er een proefdierdeskundige geraadpleegd. De muizen worden gehuisvest in een verrijkte kooi. Het doden van de dieren aan het einde van een experiment wordt onder anesthesie gedaan en procedures worden enkel uitgevoerd door competent personeel.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	16-12-2016
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee