

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Onderzoek naar de rol van de succinaatreceptor in maculadegeneratie
1.2	Looptijd van het project	2-1-2017 - 31-12-2021
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Leeftijdsgebonden maculadegeneratie, succinaat, succinaatreceptor, celstress

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)	Leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD) is de belangrijkste oorzaak van blindheid bij mensen boven de 50 in westerse landen. Maculadegeneratie heeft een enorme impact op de lichamelijke en geestelijke gezondheid van de patiënten en het aantal maculadegeneratie patiënten zal naar verwachting verdubbelen tegen het jaar 2020 als gevolg van de vergrijzende bevolking. Maculadegeneratie wordt gekenmerkt door de achteruitgang van het centrale deel van het netvlies, de macula. De macula is een klein gebied van het netvlies dat belangrijk is voor het zien van detail, kleur en voor lezen en autorijden. Hoe maculadegeneratie tot stand komt is nog niet bekend maar recentelijk zijn er indicaties gevonden dat de succinaat receptor hier mogelijk een rol bij speelt. De doelstelling van dit project is het verkrijgen van kennis over de onderliggende oorzaken en bijbehorende moleculaire processen van de ontwikkeling van maculadegeneratie en om te begrijpen wat voor rol de succinaat receptor hierin speelt.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	De verwachte opbrengst van dit project is kennis van de onderliggende moleculaire oorzaken van maculadegeneratie en de rol die de succinaatreceptor hierin speelt. Begrip van de moleculaire mechanismen van een ziekte vormt de basis voor de ontwikkeling van medicijnen. In dit project wordt met behulp van diermodellen gekeken naar de invloed de succinaatreceptor en van roken op het ontwikkelen van maculadegeneratie en worden mogelijke therapieën voor de vroege stadia van maculadegeneratie getest.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	In dit project zal er gebruik worden gemaakt van maximaal 2074 muizen.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	We geven de dieren een component van sigarettenrook via het drinkwater of het eten, waardoor er sneller schade aan de macula ontstaat. Dit geeft licht ongerief voor de dieren. Het is bekend dat de behandeling met de componenten die afkomstig zijn van sigarettenrook geen andere negatieve effecten heeft op de dieren. We proberen de schade aan de macula te verminderen of te beperken met herhaalde onderhuidse injecties of injecties in het oog. De injecties in het oog zullen worden gegeven onder narcose en met goede pijnstilling na afloop. De injecties geven matig ongerief.

3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Bij een kwart van de muizen wordt het ongeriefniveau op licht ingeschat en bij drie kwart op matig.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Alle dieren zullen na afloop van de experimenten gedood worden om weefsels en bloed te onderzoeken.

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.	Maculadegeneratie is een complex proces waarbij meerdere weefsels en celtypes betrokken zijn. Daardoor kunnen we de oorzaken, de risicofactoren en de invloed van therapie niet goed onderzoeken met celkweken of andere proefdiervrije alternatieven. Gebaseerd op eerder onderzoek lijkt het muismodel dat aanwezig is in ons laboratorium een goed diermodel voor het bestuderen van de veroorzakende moleculaire processen van maculadegeneratie.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Alle in deze aanvraag beschreven experimenten en dieren aantallen zijn nodig om goed en wetenschappelijk verantwoord onderzoek te doen. Kleinere aantallen kunnen leiden tot verschillen die op toeval berusten of een te grote variatie in de metingen waardoor mogelijk geen of verkeerde conclusies kunnen worden getrokken. De aantallen zullen worden bepaald aan de hand van veel gebruikte statistische modellen.
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.	Uit eerder onderzoek is gebleken dat het gebruikte muismodel geschikt is voor onderzoek naar maculadegeneratie. De muizen krijgen deze aandoening op latere leeftijd, waardoor we goed kunnen onderzoeken hoe de ziekte ontstaat en zich ontwikkelt, en welke therapie effect heeft. De fysiologie van muizen lijkt voldoende op die van mensen, zodat de resultaten uit dit onderzoek ook van betekenis zijn voor mensen met maculadegeneratie.

4.4	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Alle dieren worden dagelijks gecontroleerd door hiervoor gekwalificeerd personeel en eventuele afwijkingen van het natuurlijk gedrag zullen worden geregistreerd. Deze afwijkingen kunnen bijvoorbeeld ontstaan na de (oog)injecties. Indien de afwijkingen dermate groot zijn zodat het lijden van de dieren meer is dan het toegestane ongerief, worden de dieren voor het einde van de proef op humane wijze gedood.
-----	---	---

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	9 september 2016
Beoordeling achteraf	Nee
Opmerkingen	Nee