Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 2016497

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	De ontwikkeling van een bloedvatenstelsel uit cellen en weefsel van zebravislarven: een stap richting orgaankweek.
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	bloedvatenkweek; bloedtoevoer; bloedvatcellen; orgaankweek; biologie van bloedvaten; zebravis.

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)	Het primaire doel van onze studie is om functionele bloedvaten te ontwikkelen. Dit zal worden gedaan met behulp van weefsel van zebravislarven (van de lever en het hart) in een celkweeksysteem. Ons algemene doel is het ontwikkelen van een kunstmatig bloedvatenstelsel dat in sommige eigenschappen vergelijkbaar is met het bloedvatenstelsel in een levend organisme. We willen dat dit stelsel voldoet aan een buisvormige structuur waardoor voedingsstoffen naar ontwikkelend kweekweefsel kunnen worden getransporteerd, terwijl afvalstoffen erdoor kunnen worden afgevoerd. De ontwikkeling van een kunstmatig bloedvatenstelsel brengt ons een stap dichterbij de ontwikkeling van kunstmatige kweekorganen.

3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Een succesvolle ontwikkeling van kunstmatige bloedvaten, zoals bedoeld in dit project, zou het aantal benodigde proefdieren kunnen verminderen bij: (i) het begrijpen van de biologie en de vereisten voor de ontwikkeling van bloedvaten in een zebravis. (ii) het ontwikkelen van een methode waarmee stoffen kunnen worden geanalyseerd die de bloedvatontwikkeling stimuleren of remmen. (iii) het modelleren van hart- en vaatziekten of het screenen van potentiële medicijnen voor hart- en vaatziekten. (iv) het inzicht geven in de ontwikkeling van kweekorganen in het algemeen.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Zowel wildtype als gemodificeerde zebravislarven (*Danio rerio*; 5-21 dagen oud) zullen worden gebruikt in dit onderzoek. Om het doel van het ontwikkelen van een kunstmatige bloedvaten te bereiken, zullen we ook de ontwikkeling van bloedvaten in de zebravislarve onderzoeken. Dit geeft ons mogelijk belangrijke informatie over de ontwikkeling van bloedvaten die nodig is voor het opzetten van de celkweekexperimenten. Het geschatte aantal zebravislarven dat we maximaal verwachten te gebruiken is als volgt: a. Voor het onderzoeken van de fysiologische ontwikkeling van bloedvaten: 600 zebravislarven b. Voor het isoleren van cellen voor het ontwikkelen van de kunstmatige kweekbloedvaten: 4744 zebravislarven
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De verwachtte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren bij dit project zijn minimaal. De zebravislarven zullen opgroeien in een passende omgeving, en ze worden dagelijks geobserveerd. Iedere zieke larve of larve die zich afwijkend gedraagt wordt gedood (door een overdosis verdovingsmiddel) en afgevoerd. Na de experimenten worden de larven niet verder gebruikt en gedood.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	De verwachte ernst van de dierproeven in dit project kan worden omschreven als "terminaal" volgens de richtlijn 2010/63/EU. Tijdens de experimenten worden de larven volledig verdoofd. Na de experimenten worden de verdoofde larven gedood met een overdosis van het verdovingsmiddel en afgevoerd volgen een standaard procedure.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Na voltooiing van de experimenten worden de verdoofde larven gedood door toevoeging van een overdosis verdovingsmiddel. De dode larven worden gepast afgevoerd. Voor sommige experimenten zullen de gedode larven worden gefixeerd en opgeslagen in het laboratorium.

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.	Momenteel zijn er geen beschikbare modellen die het gebruik van proefdieren in dit project zouden kunnen vervangen. De strategie om zebravis bloedvat-cellen te ontwikkelen zal echter gedeeltelijk het gebruik van proefdieren in dit project en toekomstige projecten vervangen. Dit houdt in dat de bloedvat-cellen die zullen worden geïsoleerd van de larven, worden vermenigvuldigd door ze op te kweken. Deze opgekweekte bloedvatcellen zullen in combinatie met de cellen van de larven verder worden gebruikt voor het ontwikkelen van een bloedvatenstelsel. Verder zal dit project, indien succesvol, het gebruik van zebravissen als model in andere studies kunnen vervangen.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal	We gebruiken het minimale aantal larven/celkweek replica's per experiment (drie), om het gebruik van proefdieren te verminderen. Verder zal de ontwikkeling van een bloedvat-stelsel met behulp van gekweekte bloedvatcellen het aantal proefdieren in dit project verminderen.

	dieren wordt gebruikt.	
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.	Momenteel worden zebravislarven steeds belangrijker als vervanging voor zoogdiermodellen in verschillende studies. Er zijn veel gemodificeerde zebravissen die de studie van een bepaald proces mogelijk maken. Van cruciaal belang voor onze studie is de beschikbaarheid van *kdrl* en *fli* zebravissen die fluorescente bloedvatcellen hebben. Verder leveren de geïsoleerde weefsels van de zebravissen verschillende andere celtypen die vereist zijn voor de vorming van bloedvaten.
	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Gedurende het opgroeien worden de larven dagelijks geobserveerd. Hierbij wordt gekeken naar kenmerken van ongemak. Dit wordt bepaald aan de hand van: abnormaliteit van beweging (inactiviteit, spasmes, zwemmen in cirkels), niet eten en niet groeien. Larven die één of meer van deze tekenen vertonen worden onmiddellijk gedood volgens een standaard procedure. Tijden de experimenten (5 tot 10 minuten) worden de larven volledig verdoofd. Na het experiment worden de larven gedood door een overdosis verdovingsmiddel.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	24 januari 2017
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee