

## 1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project            Ontwikkeling genetische therapie voor erfelijke blindheid
- 1.2 Looptijd van het project        | 23-12-2016 - 23-12-2021
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5)      | Netvlies, Genetische therapie, 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, bijvoorbeeld door het inbrengen van een gezond gen in het netvlies van het oog. Om bestaande therapieën te verbeteren en nieuwe therapieën te kunnen ontwikkelen zullen we: 1) onderzoeken op welke manier therapeutische moleculen het meest optimaal kunnen worden toegediend aan het netvlies. 2) op moleculair niveau onderzoeken welke therapeutische strategieën het meest effectief zijn. 3) bestuderen of herstel van moleculaire (en cellulaire) functie ook leidt tot verbeterd gezichtsvermogen, zowel in het netvlies als in het brein.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Dit project onderzoekt nieuwe behandelingen van het oog in genetische diermodellen voor erfelijke afwijkingen aan het netvlies. Deze kennis zal bijdragen aan het de ontwikkeling van nieuwe of verbeterde therapieën voor mensen met deze aandoeningen.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	In dit project zullen we gebruik maken van zowel wild type alsook (genetisch gemodificeerde) mutante muizenmodellen. We verwachten voor het gehele project maximaal 12790 muizen te gebruiken.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De dieren zullen stress, pijn en angst ondervinden als gevolg van de injecties in het oog onder narcose, en door het bijkomen uit de benodigde narcose. Een deel van de dieren zal bovendien stress, pijn en angst ondervinden van het aanbrengen van elektrodes of een "headplate" op de hersenen met een operatie onder narcose, van de individuele huisvesting, en doordat zij niet vrij kunnen bewegen tijdens bepaalde metingen.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	In totaal verwachten we bij 150 muizen (1,2%) mild ongerief, bij 8930 muizen (69,8%) matig ongerief en bij 3710 muizen (29,0%) ernstig ongerief.
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 moleculaire analyses.

## 4 Drie V's

4.1	<b>Vervanging</b> 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. Dit geldt met name voor de connecties tussen de verschillende cellagen van het netvlies, alsook de verbinding met het visuele centrum in het brein.
4.2	<b>Vermindering</b> 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 mogelijke oogbehandelingen. Pas na positieve resultaten in deze celsystemen zullen dierproeven worden gestart. Vervolgens zal de in vivo effectiviteit van de behandelingen eerst op moleculair niveau worden getest (minder ongerief) en zullen alleen de echt veelbelovende strategieën verder worden ontwikkeld middels functionele testen in levende dieren die meer ongerief zullen opleveren. Voor elk experiment zal een zo klein mogelijk aantal dieren gebruikt worden waarbij statistisch significante resultaten behaald kunnen worden.
4.3	<b>Verfijning</b> Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersmodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.	We hebben gekozen voor muizen omdat deze diersoort bepaalde eigenschappen heeft die goed 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 visuele functie en aan beperkingen daarvan vergelijkbaar. Tevens zal verdoving en pijnstilling worden toegepast om ongerief te beperken. Alleen de meest veelbelovende strategieën zullen worden gebruikt voor de functionele testen die veel ongerief voor de dieren opleveren.
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 die individueel gehuisvest zijn kunnen dagelijks onder toezicht met broertjes en zusjes spelen om het ongerief te verminderen. Alle dieren zullen door ons en biotechnici van het dierenlaboratorium dagelijks in de gaten gehouden worden. Er zijn humane eindpunten vastgesteld die gebruikt worden om te bepalen of een dier meer dan het verwachte ongerief ondervindt. Een dier dat een humaan eindpunt bereikt zal op humane wijze worden gedood.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum | 27 januari 2017

Beoordeling achteraf | ja

Andere opmerkingen Nee