Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 20171628

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	*Ontrafelen van de moleculaire mechanismen in de Ziekte van Rendu-Osler-Weber (ROW)*
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Zeldzame vasculaire ziekten, angiogenese, Arterio Veneuze Malformaties

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)

De ziekte van Rendu-Osler-Weber (ROW) is een zeldzame erfelijke aandoening van de bloedvaten. De oorzaak is een verandering in het DNA (erfelijk materiaal). Bij ROW is er iets mis met de verbindingen tussen de bloedvaten, waardoor kleine, snel bloedende verwijdingen tussen slagaders en aders ontstaan. Bij ROW komen hierdoor vaak bloedneuzen voor. Soms zijn er grotere verwijdingen van de bloedvaten. Deze kunnen in elk orgaan zitten, maar vooral in de hersenen, lever en longen. Deze grotere verwijdingen heten: "Arterio Veneuze Malformaties (AVM 's)". Op dit moment is er nog veel onduidelijk over de moleculaire processen die een rol spelen in ROW, waardoor therapieën voor patiënten beperkt zijn.

Uit onderzoek in muizen blijkt dat een afwijking in de vorming van nieuwe bloedvaten uit bestaande bloedvaten (angiogenese) een oorzaak kan zijn van

		de AVM 's die worden gezien in ROW. Dit suggereert dat ROW patiënten mogelijk baat kunnen hebben bij een behandeling met angiogenese-remmers. De kennis over de moleculaire processen die ten grondslag liggen aan de rol van angiogenese in ROW is echter nog beperkt. In dit project willen we met speciaal nog te ontwikkelen muismodellen voor ROW en angiogenese deze moleculaire processen proberen te ontrafelen. Hierbij wordt er vooral gekeken naar de rol van de Vasculaire Endothelial Growth Factor Receptor 1 (VEGFR1) welke betrokken is bij dit proces. Wij zijn geïnteresseerd of verlies in functie van VEGFR1 effect heeft op de ontwikkeling van AVM 's in de muismodellen voor ROW. De muismodellen hebben afwijkende bloedvaten in de ogen (retinopathie) waarvan de ontwikkeling tijdens de embryonale ontwikkeling in kaart wordt gebracht door muizen al vroeg (op verschillende tijdstippen) met een keizersnede geboren te laten worden en ze onmiddellijk daarna te doden. De moedermuizen kunnen lichte bloedingen aan de ogen krijgen en worden gedood voor de keizersnede. Uiteindelijk hopen we met het beter begrijpen van de rol van VEGFR1, aanknopingspunten te hebben voor de ontwikkeling van nieuwe therapieën voor deze ziekte.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	De prevalentie van ROW in Europa wordt geschat tussen de 1/5000 en 1/8000, en dus met ongeveer 90.000-150.000 patiënten. Onderzoek naar de ziekte van ROW is relevant omdat AVM 's kunnen zorgen voor heftige bloedingen, die in ernstige gevallen tot honderden bloedtransfusies over meerdere jaren kan leiden. Ondanks verbeteringen in de diagnostiek, blijft de behandeling van deze patiënten een uitdaging. Ons doel is daarom inzicht te verkrijgen in de moleculaire processen die een rol spelen in deze ziekte, en zo oplossingen te vinden om de symptomen in ROW patiënten te verminderen. Daarvoor gaan we ook muizen fokken die lichte afwijkingen aan de bloedvaten hebben in de ogen.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Voor het onderzoek gebruiken we muizen. Er zullen meerdere goed beschreven muismodellen voor de ziekte van ROW en angiogenese worden gebruikt, en zullen we zelf muizen fokken. In **totaal zijn er inclusief de fok 4578** muizen voor dit project nodig.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De muismodellen die gebruikt worden in dit project vertonen door aangepaste genen vergelijkbare kenmerken als in de humane ziekte van ROW. In deze modellen kunnen er AVM 's ontstaan of er kan spontaan bloeden optreden. Over het algemeen zijn deze verschijnselen variabel en mild. Een deel muizen wordt behandeld met een antistof om de ziekte beter zichtbaar te maken onder de microscoop. In een klein deel dieren zal een longontsteking opgewekt worden waarvan de negatieve gevolgen maximaal matig ongerief veroorzaken.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	De verwachte ernst van ongerief van de proeven is~~,~~ mild voor 2756 dieren en matig voor 1822 dieren.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Alle muizen worden aan het einde van de proeven geëuthanaseerd waarna de weefsels uitgebreid worden geanalyseerd.

4 Drie V's

4.1	**Vervanging** Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven	Er bestaan *in-vitro* modellen voor angiogenese. Deze modellen bootsen echter maar een gedeelte van het complexe mechanisme na. We hebben deze modellen gebruikt voor een deel van het onderzoek. Echter, op dit moment bestaat er geen robuust *in-vitro* model voor ROW waarin de we de

	doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	rol van angiogenese in ROW goed kunnen onderzoeken daarom is het gebruik van proefdieren dus nog steeds noodzakelijk.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Op basis van ervaring uit eerdere experimenten hebben we berekend hoeveel dieren er statistisch gezien minimaal nodig zijn. Door gebruik te maken van nestgenoten in de experimenten wordt de variatie tussen de muizen beperkt waardoor er uiteindelijk minder proefdieren nodig zijn. Een onderdeel van dit project is het ontwikkelen van *in-vitro* embryonale stamcel muismodellen en te kijken of deze modellen geschikt zijn voor onderzoek naar ROW.
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.	De muis wordt gebruikt omdat deze makkelijk genetisch gemodificeerd kan worden. De muismodellen voor ROW en angiogenese die binnen dit project worden gebruikt zijn goed beschreven. Door deze modellen te combineren zijn we in staat om de rol van angiogenese in ROW te onderzoeken. Onze groep heeft een uitstekende expertise op het gebied van deze complexe ziekte en alle experimenten zullen door ervaren technici worden uitgevoerd.
	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	De muizen zullen dagelijks geobserveerd worden en als het ongerief meer is dan verwacht worden de dieren gedood om verder lijden te voorkomen

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	25 januari 2018
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee