



## Niet-technische samenvatting 20171287

**1 Algemene gegevens**

- 1.1 Titel van het project | Het maken en invriezen van genetisch gemodificeerde muizenlijnen (diermodellen) ten behoeve van biomedisch onderzoek |
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Muis, genetische modificatie, biomedisch onderzoek |

**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)
- Voor (biomedisch) onderzoek naar bijvoorbeeld de ontwikkeling van de mens en ziektebeelden bij de mens zijn diermodellen waarbij de functie van een of meerdere genen is veranderd onmisbaar. Deze genetisch gemodificeerde modellen kunnen zeer efficiënt worden gemaakt in de muis. Muismodellen van menselijke ziektebeelden kunnen essentiële informatie leveren over het ziekteverloop en behandelingsmethoden die uiteindelijk de patiënt ten goede komen. Dit project heeft als doel om voor onderzoekers zulke muismodellen te maken. Daarnaast wordt gestimuleerd om muismodellen als sperma in te vriezen, zodat het model voor de toekomst beschikbaar blijft en onnodig fokken en dus fokoverschotten worden voorkomen.
- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Van dit project worden diermodellen verwacht die cruciaal zijn voor de voortgang in zowel fundamenteel als toegepast onderzoek. De grote kracht van deze modellen is dat er onderzoek kan worden gedaan in het intacte dier waardoor unieke informatie beschikbaar kan komen die niet kan worden verkregen met proefdierlijke alternatieven.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- In het project zal de muis worden gebruikt. Naar schatting zullen 16250 muizen worden gebruikt.

Deze kunnen worden onderverdeeld in embryo/eicel-donoren (11800), fertiele dekmannen (spermadonoren) (500), gesteriliseerde dekmannen (450) en draagmoeders die wel (2900) of geen (600) chirurgische ingreep ondergaan..

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

Het ene deel van de vrouwelijke muizen krijgt een hormoonbehandeling bestaande uit twee maal een injectie met een tussenpoos van 46-48 uur. Vervolgens wordt de muis bevrucht. De volgende ochtend of tot 2 dagen daarna wordt de muis gedood en worden de embryo's verzameld. Het andere deel van de vrouwelijke muizen wordt als draagmoeder voor embryo's gebruikt. Operatief worden via de flank van de muis embryo's in de eileider en/of in de baarmoeder geplaatst. Een deel van de mannelijke muizen wordt gesteriliseerd. De draagmoeders worden schijnzwanger gemaakt doordat ze door de gesteriliseerde mannen worden gedekt. Hierdoor worden ze ontvankelijk voor de embryo's. Van elk nieuw gemaakt diermodel wordt van enkele mannen het sperma ingevroren. Hiervoor wordt de muis gedood en wordt het sperma verzameld.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

De hormoonbehandeling is licht ongerief (72,6 % van de dieren). Voor de dieren die een operatie ondergaan (gesteriliseerde mannen en draagmoeders) is het ongerief matig (20,6 % van de dieren). Bij draagmoeders die niet-chirurgisch worden behandeld is er licht ongerief (3,7 % van de dieren). De classificatie voor de spermadonoren is licht (3,1 % van de dieren).

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De gesteriliseerde mannen worden vaker gebruikt en gedood als ze oud zijn geworden en daar leed van kunnen gaan ondervinden. De draagmoeders worden na grootbrengen van de jongen gedood en niet hergebruikt om zo het ongerief voor deze dieren te beperken. De jongen worden als ze volwassen zijn in fok gezet om muizen te verkrijgen voor 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.

Het project is erop gericht diermodellen te maken voor de bestudering van ziekten die voorkomen bij de mens. Het effect van behandelingsmethoden kan worden gemeten alsook de werkingsmechanismen van genen, eiwitten en cellen. De beschikbaarheid van een intact genetisch gemodificeerd dier maakt in deze gevallen gericht onderzoek mogelijk. Voordat het diermodel wordt gemaakt, is er voor het onderzoek dat met de muizen gaat worden gedaan een vergunning afgegeven door de CCD. Er is dus een afweging gemaakt over het gebruik van vervangende alternatieven.

4.2 **Vermindering**  
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

Alle procedures worden uitgevoerd door ervaren personeel waardoor efficiënt en met optimaal resultaat en met zo min mogelijk dieren kan worden gewerkt. Bij elk experiment wordt van elk onderdeel de efficiëntie en het slagingspercentage berekend zodat procedures waar mogelijk direct kunnen worden verbeterd. Daarnaast is er een open

oog voor nieuwe technologieën, die leiden tot betere methoden en vermindering in het aantal benodigde dieren of het leed. Deze technologieën worden getest en, indien succesvol, ingepast in het productieproces. Bij elke nieuwe aanvraag wordt bekeken of het diermodel niet al bestaat middels het doorzoeken van literatuur en online databanken. Een reeds bestaande lijn zal niet opnieuw worden gemaakt.

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 heeft zich bewezen als soort die bij uitstek model kan staan voor bestudering van genetische factoren, eiwitten en celtypen die een rol spelen bij ziekte en ontwikkeling van de mens. Fundamenteel wetenschappelijke resultaten afkomstig uit de muis zijn in de meeste gevallen goed te vertalen naar de mens. Bovendien zijn alleen van de muis embryonale stamcellen te kweken die, afhankelijk van de vereiste methode, cruciaal zijn voor het aanbrengen van de genetische modificatie.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

Operaties worden uitgevoerd onder volledige anesthesie en pijnstilling. Momenteel zijn wij bezig met het inpassen van een methode om embryo's in de baarmoeder te kunnen plaatsen zonder operatie. Hiermee wordt de welzijnsaantasting teruggebracht van matig naar licht.

**5 In te vullen door de CCD**

Publicatie datum

27 september 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee