Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 20186264

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Hoe een cel het vermogen krijgt om alle celtypes van ons lichaam te worden.
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Embryonale stamcel, pluripotentie, embryonale ontwikkeling, herprogrammeren

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)

In een volwassen zoogdier, dus ook de mens, bestaan organen en weefsels uit meerdere soorten gespecialiseerde cellen die bepaalde taken vervullen. Alle cellen dragen dezelfde genetische informatie in de vorm van DNA. Er wordt echter nader vastgelegd hoe deze informatie wordt gebruikt door instructies die op het DNA worden aangebracht. Deze instructies vormen een programma die het gedrag van de cel reguleren. Dit programma is voor ieder celtype anders.

Het organisme is begonnen als een embryo waarin de cellen nog geen speciale functie hebben. Ze hebben echter nog wel de programmering van de

geslachtscellen van de ouders. Ze moeten deze programmering eerst kwijt voordat ze de weefsels van het embryo kunnen maken. In een ontwikkelend embryo heb je dus eerst de deprogrammering van cellen. Wanneer dit is voltooid zijn de cellen in een ongespecialiseerde staat en kunnen ze zich weer in alle richtingen differentiëren. Dit zijn z.g.n. embryonale stamcellen. Het deprogrammeren en de daaropvolgende differentiatie wordt gestuurd door allerlei invloeden uit de omgeving.

Embryonaal weefsel (van muizen in dit project) verschaft inzicht in de processen van deprogrammering en van de regulatie van celdifferentiatie. De cellen kunnen verder in kweek worden gebruikt om deze processen na te bootsen en te onderzoeken wat de effecten van bepaalde factoren zijn op deprogrammering. Ze kunnen ook gestuurd worden in de richting van een bepaald orgaan zodat factoren die differentiatie reguleren bestudeerd kunnen worden. Het onderzoek richt zich op speciale eigenschappen van stamcellen, de regulatie van stamcelontwikkeling, hoe de cellen worden gedeprogrammeerd, en hoe de celdifferentiatie gestuurd wordt.

3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Opbrengsten met wetenschappelijk belang: -Identificatie van veranderingen aan de regulatie van het DNA die optreden tijdens de ontwikkeling van het embryo, en van de factoren en mechanismen die deze veranderingen reguleren. -Inzicht in de mechanismen die het DNA reguleren in de embryonale stamcellen, wanneer de cellen gedeprogrammeerd zijn. -Inzicht in de mechanismen van celdifferentiatie en hoe de cel overschakelt van de gedeprogrammeerde embryonale stamcelstaat naar differentiatie, waarbij de cel geprogrammeerd wordt door instructies op het DNA vast te leggen. Opbrengsten met maatschappelijk belang (buiten dit project): -Kennis van deze differentiatie processen (uit fundamenteel onderzoek) is van belang voor de ontwikkeling van de geneeskunde. -Nieuwe inzichten die de inductie van de embryonale stamcelstaat in volwassen menselijke cellen kunnen verbeteren zodat deze cellen geschikt gemaakt kunnen worden voor therapeutische toepassingen. -Nieuwe inzichten in alternatieve mechanismen die het DNA reguleren en die relevant kunnen zijn in kanker. Dit kan nieuwe aangrijpingspunten voor behandeling bieden.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Tijdens de looptijd worden in totaal maximaal 18117 muizen gebruikt.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve	Dieren ervaren stress als gevolg van enkele injecties. Bij een aantal dieren zullen operationeel embryo’s getransplanteerd worden in de baarmoeder, wat

	gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	tot stress en pijn als gevolg van de operatie zal leiden.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	De verwachte ernst is licht in 86% van de dierproeven en matig in de overige 14%.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Aan het eind van het experiment worden de dieren op humane wijze gedood, teneinde weefsels voor verdere wetenschappelijke analyse te kunnen verkrijgen.

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.	Bij het bestuderen van embryonale ontwikkeling zijn noodzakelijkerwijze embryo's nodig. De relevante factoren die de embryonale ontwikkeling sturen zullen zoveel mogelijk geïdentificeerd en bestudeerd worden in celkweek. Hierdoor blijven dierproeven beperkt tot toetsing van de uitkomsten bij het echte embryo, en voor de beantwoording van specifiek embryonale vraagstellingen waar geen celkweekmodellen voor zijn.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Door de dieren met vruchtbaarheidshormonen te behandelen (superovulatie) wordt een aanzienlijk groter aantal embryo's verkregen. Hierdoor zijn minder donordieren nodig. Door gebruik te maken van gestandaardiseerde dieren (dezelfde erfelijke achtergrond, vrij van ziekteverwekkers) worden de aantallen verder beperkt.
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.	Er is gekozen voor de muis omdat veel bekend is over de voortplanting en ontwikkeling, en de generatietijd kort is. Bovendien is de muis zeer geschikt om genetische veranderingen in aan te brengen. Verder zijn kweeksystemen ontwikkeld voor muizenembryo's zodat experimentele behandelingen van de embryo's niet de moederdieren belasten. Tot slot is het tot op heden alleen met embryonale stamcellen van muizen mogelijk om de overgang tussen verschillende embryonale stamcelstaten in celkweek uit te voeren, waardoor veel vragen beantwoord kunnen worden in celkweek in plaats van met proefdieren.
	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	De behandelingen (injecties) zijn niet toxisch of schadelijk voor de dieren en de uitvoering zal worden gedaan door deskundig personeel. De transplantatie van embryos in de baarmoeder wordt onder anaesthesie uitgevoerd door deskundig personeel, en gevolgd door gepaste pijnbestrijding.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	14 november 2018
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee