



Niet-technische samenvatting 20186347

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Gerichte epilepsietherapie getest in zebravissen
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Epilepsie, genetica, nanodeeltjes, genetische therapie, zebravis

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
	<input type="checkbox"/> 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)	<p>Ongeveer een derde van de epilepsiepatiënten heeft last van epileptische aanvallen die niet te behandelen zijn met medicijnen. Daarnaast lijdt ongeveer 80% van de patiënten aan verschillende soorten ongewenste bijwerkingen van de medicijnen. De bijwerkingen van medicatie verminderen de kwaliteit van leven van patiënten zo ernstig dat het voorkómen hiervan net zo belangrijk wordt gevonden als de aanvallen zelf. Aangezien de huidige behandelingen het percentage onbehandelbare epilepsie en de bijwerkingen niet lijken te veranderen, is er veel behoefte aan het verkennen van nieuwe therapieën en toedieningsvormen.</p> <p>De wetenschappelijke doelstellingen van dit project zijn: (i) het ontwikkelen van proefdieren met fouten in het DNA (DNA mutaties), waardoor deze spontaan epileptische aanvallen laten zien (ii) het ontwikkelen en</p>
---	---

onderzoeken van een betere manier van toedienen van de huidige medicijnen tegen epilepsie in deze proefdieren, en (ii) het ontwikkelen en onderzoeken van genetische therapieën tegen epilepsie in deze proefdieren.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

Opbrengsten:

1. Het ontwikkelen van de nieuwe zebravis proefdieren zal bijdragen aan het epilepsieonderzoek. Deze zebravissen zijn uniek omdat ze epileptische aanvallen laten zien die door dezelfde fout in het DNA worden veroorzaakt als in de mens.
2. Een nieuwe en verbeterde toedieningsvorm van huidige epilepsie-medicijnen kan worden ontwikkeld. Dit kan resulteren in een hogere werkzaamheid met minder nadelige effecten dan traditionele behandeling.
3. Een succesvolle genetische therapie kan mogelijk worden toegepast op epileptische aanvallen die op dit moment moeilijk te behandelen zijn.
4. Een goed geteste behandelwijze voor zebravissen kan mogelijk klinisch worden vertaald naar behandeling van menselijke patiënten

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

39.500 zebravissen

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

Genetisch gewijzigde zebravissen voor epilepsie kunnen epileptische aanvallen, hyperactiviteit en krampachtige beweging vertonen, afhankelijk van de genetische wijziging die is aangebracht, of de bijeffecten van de behandeling. De injecties van de behandelstof kan een lichte pijn bij de vissen veroorzaken.

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

55% van de vissen zal licht of geen ongerief ondervinden. Maximaal 18 % zal matig ongerief ondervinden en maximaal 27 % van de vissen zal ernstig ongerief ondervinden.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Na afloop van het onderzoek worden de dieren tot een leeftijd van maximaal 2 jaar in het laboratorium gehouden en verzorgd. Na 2 jaar worden de proefdieren gedood.

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.

Omdat epilepsie een ziekte van het brein is, dat bestaat uit tientallen soorten cellen en interacties, is een laboratoriumexperiment met behulp van bijvoorbeeld gekweekte cellen ongeschikt. De effecten van behandeling zijn gericht op het bereiken van de hersenen en het bestuderen van de bijeffecten op de rest van de organen, wat niet alleen maar in een reageerbuis kan worden gedaan.

4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo

De techniek voor genetische verandering "CRISPR/Cas" is een nieuwe en erg nauwkeurige techniek. Met deze techniek kunnen mutaties sneller en nauwkeuriger worden aangebracht, waardoor minder dieren hoeven te worden gedood.

gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

Bovendien zullen we dieren hergebruiken en verschillende experimenten combineren om het aantal gebruikte dieren te minimaliseren. We zullen experimenten in verschillende fasen uitvoeren. Resultaten van proefexperimenten zullen het minimum aantal dieren bepalen dat in experimenten moet worden gebruikt om statistisch relevante resultaten te bereiken.

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 zebravis is gekozen omdat de deze in hoge aantallen gebruikt kan worden, wat nodig is voor dit type onderzoek. Verder vertonen de zebravis hersenen sterke overeenkomsten met de hersenen van de mens. De volledige genetische code is bekend. In vergelijking met andere gangbare proefdieren, is het gemakkelijker om een genetisch gewijzigde vis te genereren vanwege de transparante eieren, de hoge vruchtbaarheid en de beschikbaarheid van efficiënte hulpmiddelen en strategieën voor het bewerken van genen.

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

Vissen worden onder anesthesie gebracht vóór het verwijderen van een stukje staart, een injectie of een micro-dialyse. We zullen alle vissen doden die tekenen van lijden vertonen. Alle experimentele procedures met vissen worden uitgevoerd door ervaren onderzoekers, om de stress bij de dieren zo laag mogelijk te houden. We nemen alle passende maatregelen om pijn, angst en stress te verminderen. De vissen zijn ondergebracht in een erkend dierenlaboratorium onder toezicht van proefdierversorgers.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

28 februari 2019

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee