



Niet-technische samenvatting 2016683-2

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Het ontwikkelen van nieuwe muizenstammen ten behoeve van fundamenteel en translationeel onderzoek.
1.2 Looptijd van het project	1-9-2016 tot 1-9-2021
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Gen, Modificatie, Muismodel, Cryopreservatie, Rederivatie

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project. <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
	<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>Genen zijn de dragers van de erfelijke informatie. Van de mens is de gehele genetische code in het DNA opgehelderd, maar van de meeste genen is nog onbekend wat de functie is in normale ontwikkeling en in ziektes zoals kanker. In veel studies wordt de muis als model voor de mens gebruikt mede omdat het genoom van de muis zeer sterk overeenkomt met dat van de mens. Daarbij is het mogelijk om in de muis de genetische code aan te passen. Het vervaardigen van genetische gemodificeerde muizenstammen geeft de mogelijkheid tot het bestuderen van het effect van een specifieke gen modificatie in de normale ontwikkeling en welke rol deze heeft tijdens een ziekteproces.</p> <p>Het aanpassen van de genetische code in muizen is een specialistisch proces en kan het beste worden uitgevoerd in een toegewijde faciliteit, een zogenaamde transgenese faciliteit. De doelstelling van deze faciliteit en dit</p>
---	--

	<p>project is:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) genetische gemodificeerde muizen te genereren ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek. 2) het invriezen van sperma of embryo's (cryopreservatie) van genetisch gemodificeerde muizen stammen. 3) Het terughalen van muizenstammen (rederivatie) uit ingevroren embryos en sperma. Bij de laatste wordt eerste In Vitro Fertilizatie (IVF) toegepast. 	
3.2	<p>Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p>	<p>Genetische gemodificeerde dieren staan aan de basis van veel fundamenteel en translationeel onderzoek. Het bestuderen van muizen waarin een gen is aan- of uitgeschakeld levert belangrijke informatie op over de functie van dat gen in de vroege ontwikkeling, tijdens veroudering of tijdens een ziekte proces. Ook kunnen ziektes zoals kanker worden nagebootst in muizen door het aanzetten van genen die de groei van cellen bevorderen of het uitzetten van genen die de groei van cellen juist remmen. Muismodellen voor ziektes als kanker kunnen worden toegepast voor het testen van potentiële therapieën en kunnen belangrijke informatie opleveren over waarom een bepaalde therapie wel of niet aanslaat. Academische instellingen in Nederland spelen een voorname rol in de ontwikkeling en bestudering van muismodellen. Een transgenese faciliteit biedt de mogelijkheid tot hoogwaardige genetische gemodificeerde muizen die perfect aansluiten bij de vraagstelling van de onderzoeker. Daarbij kan een transgenese faciliteit de beschikbaarheid van deze nieuwe genetische gemodificeerde muizenstammen voor de wetenschap garanderen door in een vroeg stadium sperma of embryo's in te vriezen en deze langdurig op te slaan in vloeibaar stikstof. Op aanvraag kan het sperma of embryo's worden gebruikt voor rederivatie van een muizenstam. Verder bieden de optimalisaties van technieken en processen binnen de faciliteit ruimte tot vermindering van proefdieren en verfijning van methodes.</p>
3.3	<p>Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p>	<p>Muizen - 35.970</p>
3.4	<p>Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p>	<p>In de procedures om een nieuwe genetische gemodificeerde muizen stam te maken ondervinden muizen die daarbij betrokken zijn ongerief. Een deel van de muizen krijgen hormoon injecties (55%). Andere krijgen embryo's vaginaal terug geplaatst in de baarmoeder (5%). Een deel van de dieren ondergaat een chirurgische ingreep (10%). De genetische gemodificeerde muizen (30%) zelf worden nauwkeurig in de gaten gehouden en kunnen in uitzonderlijke gevallen gezondheidsproblemen hebben.</p>
3.5	<p>Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?</p>	<p>De muizen ondervinden voornamelijk licht ongerief door injecties of embryo terugplaatsing. Een klein deel van de dieren ondergaat een chirurgische ingreep en ondervindt matig ongerief. Deze dieren worden onder narcose gebracht en krijgen tijdens en na de ingreep pijnstilling. De mogelijke gezondheidsproblemen bij muizen worden nauwkeurig in de gaten gehouden en indien het ongerief meer is dan matig wordt het dier gedood.</p>
3.6	<p>Wat is de bestemming van de dieren na afloop?</p>	<p>De muizen met de correcte gen modificatie gaan naar de onderzoeker. De muizen zonder de correcte gen modificatie zijn niet geschikt voor onderzoek en worden gedood vóór gebruik in fok of dierproef. De muizen die worden ingezet voor het genereren van de nieuwe muizen stam worden gedood na afloop.</p>

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 bestuderen van een gen verandering in een nieuwe muizenstam staat vaak aan het einde van een lang onderzoekstraject. De gen functie wordt eerst uitvoerig bestudeerd *in vitro*, door bijvoorbeeld gebruik te maken van gekweekte cellen. Bepaalde processen zijn echter uitermate complex na te bootsen *in vitro*, en dan is er geen andere mogelijkheid dan het gen te bestuderen in een levend wezen. Voorbeelden van deze processen zijn: embryonale ontwikkeling, veroudering, orgaan vorming, immuun reacties, systemische ziektes als kanker.

4.2 **Vermindering**

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

Het vervaardigen van genetische gemodificeerde muizen is een specialistisch proces. Dit kan het beste worden uitgevoerd in een toegewijde faciliteit die veel ervaring heeft met alle opeenvolgende handelingen die zijn vereist in het proces. Op deze manier wordt het einddoel op de meeste efficiënte manier bereikt met zo min mogelijk dieren. Ook wordt binnen de faciliteit het productie proces nauwkeurig in de gaten gehouden en nieuwe ontwikkelingen die mogelijk een vermindering op het aantal proefdieren geven worden getest en zo mogelijk geïmplementeerd.

Het cryopreservatie programma kan ook tot een vermindering leiden aangezien stammen snel kunnen worden ingevroren. Dit voorkomt dat dieren gefokt worden die uiteindelijk niet worden gebruikt in een experiment.

4.3 **Verfijning**

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersmodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

De muis is een geschikt proefdier voor fundamenteel en translationeel onderzoek, onder meer omdat de genen grotendeels overeenkomen met die van de mens, net als de orgaansystemen en omdat er een aantal goed werkende methodes voor handen zijn om de genetische code in de muis aan te passen.

Verfijning van dierproeven is een centraal thema in de faciliteit. Enkele jaren geleden is in de faciliteit een methode geoptimaliseerd voor het niet-chirurgisch terugplaatsen van embryo's in de baarmoeder van een draagmoeder muis. De methode is erkend door ZonMW en bekroond met de prijs voor alternatieven in dierproeven.

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

De muizen worden dagelijks gecontroleerd door gekwalificeerd personeel voor tekens van achteruitgaande gezondheid. Indien het ongerief meer is dan vooraf ingeschat wordt de muis gedood. De muizen krijgen indien nodig kooiverrijking die voorziet in de fysiologische en ethologische behoeften van muizen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

25 januari 2021

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Betreft een melding