

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	De rol van specifieke genen bij aangeboren afwijkingen aan het hoofd
1.2	Looptijd van het project	1-1-2016 - 31-1-2020
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	schisis, oligodontie, etiologie, genen, muis

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 of het welzijn van mens of dier
- 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)
- Schisis (een spleet in lip, kaak en/of gehemelte) is een veelvoorkomende aangeboren afwijking (1 op 600 baby's). Bij ongeveer 30% van de patiënten met een schisis ontbreken ook één of meerdere tanden (oligodontie). Daarom denken wij dat beide aangeboren afwijkingen een vergelijkbare oorzaak hebben. Het is bekend dat zowel veranderingen in het erfelijke materiaal, als omgevingsfactoren zoals vitaminegebrek schisis en oligodontie kunnen veroorzaken. Wij willen weten welk biologisch proces verstoord is bij de vorming van het gehemelte en de tanden, waardoor uiteindelijk een schisis en/of oligodontie ontstaat. Dit is heel goed te onderzoeken in muizenembryo's. Ten eerste willen we de normale functie onderzoeken van betrokken genen in embryo's van verschillende leeftijden. Vervolgens gaan we in weefselkweken van het gehemelte en de tanden van embryo's onderzoeken wat er misgaat als we de functie van deze genen remmen met chemische stoffen of vitamines toevoegen/wegnemen. Als we weten welk biologisch proces verstoord is, kunnen we uiteindelijk deze afwijkingen voorkomen door dit te herstellen met behulp van geschikte geneesmiddelen.
-
- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- De wetenschappelijke opbrengst ligt in het ophelderen van de biologische mechanismen die leiden tot een schisis of oligodontie. Met deze kennis kunnen we in de toekomst dit mechanisme herstellen met geschikte medicijnen en zo deze afwijkingen voorkomen.
De maatschappelijke opbrengst ligt ook verder in de toekomst. Kinderen met een schisis en/of oligodontie hebben vaak problemen met praten maar ook met hun afwijkende uiterlijk. Dit kan leiden tot psychosociale problemen. Daarnaast brengt de behandeling van deze kinderen hoge kosten met zich mee. Dit onderzoek draagt er aan bij deze problemen in de toekomst te verminderen.
-
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- Voor deze experimenten wordt de normale werking van specifieke genen onderzocht in muizenembryo's van dag 10 tot en met 18. Voor het gehemelte (bovenkaak) en de tandjes (onderkaak) worden dezelfde embryo's gebruikt. Verder zijn embryo's nodig voor de weefselkweken van het gehemelte en de tandjes. Kweken van het gehemelte wordt gedaan met embryo's van 13 dagen oud en die van de tandkiemen met embryo's van dag 10. Deze weefsels kunnen we enkele dagen verder laten ontwikkelen in kweek en ondertussen specifieke genen remmen of relevante vitamines toevoegen/wegnemen. Zowel de mannelijke als de vrouwelijke embryo's worden gebruikt. We schatten dat we maximaal 170 zwangere muizen nodig hebben om voldoende embryo's te krijgen voor onderzoek naar de functie van 10 verschillende genen. Hiervan zijn 20 zwangere muizen in het laatste derde deel van de zwangerschap (E14, E15, E16, E17, E18). Bij een gemiddelde nestgrootte van 8 betreft dit dus 160 embryo's in het laatste derde deel van de zwangerschap.
-

3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Op de zwangere muizen vinden geen experimenten plaats. Daarom ondervinden zij heel gering ongerief. De muizen worden gedood volgens het standaardprotocol. Dan worden de embryos uitgenomen, direct gekoeld op ijs en vervolgens gedecapiteerd. Daarbij zullen ook de embryo's niet of nauwelijks ongerief ondervinden.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Bij deze dierproeven zullen de muizen dus gering ongerief ondervinden (code 02). Dit geldt ook voor de embryos in het laatste derde deel van de zwangerschap (E14 t/m E18). De dieren worden gedood zonder voorafgaande handelingen.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De muizen worden gedood volgens het standaardprotocol. Alle kopjes van de embryo's worden gebruikt voor de beschreven analyses.

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.	De embryonale ontwikkeling van de mens is in hoge mate vergelijkbaar met die van muizen. De embryonale ontwikkeling is een ingewikkeld samenspel van verschillende cellen en weefsels, zodat dit niet op een andere manier onderzocht kan worden. De weefselkweken zijn een vervanging voor het inspuiten van chemische remmers bij zwangere muizen, wat veel meer ongerief zou veroorzaken.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Het aantal proefdieren wordt verminderd door deels dezelfde embryo's te gebruiken voor onderzoek van het gehemelte en de tanden. Deze experimenten zullen zoveel mogelijk parallel lopen.

- 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 is het meest verfijnde model omdat de embryonale ontwikkeling goed vergelijkbaar is met die van de mens. De muis is ook het meest gebruikte model voor dit type onderzoek.
- 4.4 Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.
- De zwangere muizen worden dood gemaakt met een snelle methode waarbij ze weinig ongerief ondervinden. Er vinden geen experimentele handelingen plaats met de levende dieren.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum | 28-12-2015

Beoordeling achteraf | n.v.t.