



Niet-technische samenvatting 2016247

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Epigenetica van geslachtschromosomen tijdens ontwikkeling bij de muis
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Geslachtschromosomen, X chromosoom inactivatie, meiose, epigenetica, stamcellen

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	☒ Fundamenteel onderzoek
	☒ Translationeel of toegepast onderzoek
	☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☐ 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)	Chromosomen zijn de dragers van ons erfelijk materiaal. De mens heeft bijvoorbeeld twee sets van 23 chromosomen en de muis twee sets van 20 chromosomen in een lichaamscel. Iedere set bevat de complete informatie van ons genoom. Fusie van de geslachtscellen (sperma en eicel), waarin na de reductiedeling (meiose), slechts 1 set chromosomen aanwezig is vormt de basis cel, met een nieuwe combinatie van chromosomen, waaruit het hele organisme ontstaat. Er is bij alle mannelijke zoogdieren één bijzonder chromosomenpaar, dat bestaat uit de twee geslachtschromosomen; X en Y. De combinatie van een zaadcel met een X chromosoom en een eicel met een X chromosoom leidt tot een vrouwelijk geslacht (XX), met twee dezelfde geslachtschromosomen, maar wanneer de zaadcel een Y chromosoom draagt ontstaat een mannelijk geslacht (XY). Het centrale thema in ons onderzoek is de regulatie van de geslachtschromosomen. Het X en Y chromosoom zijn heel verschillend, deze
---	--

verschillen zijn door mutatie en selectie ontstaan tijdens de evolutie. Tegelijkertijd zijn er speciale regulatiemechanismen ontstaan om de biologische problemen die gepaard gingen met het steeds groter worden van deze verschillen tussen X en Y op te lossen. Dit zijn regulatiemechanismen die niet de DNA code zelf veranderen (genetische veranderingen) maar die ervoor zorgen dat bepaalde erfelijke informatie wel of niet tot uiting kan komen, door het DNA op een speciale manier te modificeren of in te pakken. Dit noemen we epigenetische regulatiemechanismen. Wij bestuderen de moleculaire mechanismen die zorgen voor de correcte regulatie van de geslachtschromosomen tijdens de vorming van geslachtscellen en tijdens de vroege embryonale ontwikkeling voornamelijk in de muis, maar ook in verschillende andere evolutionair relevante modelsystemen, en in de context van epigenetische veranderingen die gepaard gaan met cel differentiatieprocessen. Dit onderzoek kan ons veel nieuwe inzichten verschaffen in algemene aspecten van epigenetische regulatiemechanismen die ervoor zorgen dat cellen zich op de juiste manier ontwikkelen. De resultaten kunnen bijdragen aan een beter begrip van X chromosoom-gebonden ziektes en onvruchtbaarheid, maar ook van kanker en veroudering. Tenslotte kan het bijdragen aan verbetering van de technieken voor geassisteerde voortplanting

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Wetenschappelijk belang: -Identificatie van kritische factoren en mechanismen die de globale aan- en uitschakeling van geslachtschromosoom-gebonden genen reguleren tijdens de vroege embryo-ontwikkeling, in lichaamscellen van een volwassen individu en in de zich ontwikkelende geslachtscellen bij de muis, in samenhang met de correcte regulatie van de andere chromosomen. Maatschappelijk belang: -Nieuw inzicht in behandelmogelijkheden van X chromosoom-gebonden ziekten en kanker, en het verloop van verouderingsprocessen -Nieuw inzicht in oorzaken van mannelijke onvruchtbaarheid -Betere inschatting van de risico's van moderne geassisteerde voortplantingstechnieken -Nieuw inzicht in mogelijke optimalisatie van zaadcelselectie voor geassisteerde voortplanting
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Muis (verschillende stammen): Normaal/GGO mild: 15813 Normaal/GGO matig: 3552 Embryos (>E13) mild: 2990 Embryos (>E13) matig: 1900
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De proefdieren zullen naar verwachting geen direct lichamelijk ongerief ervaren als gevolg van de genetische modificaties. De voorgestelde behandelingen zullen mild tot matig ongerief voor het welzijn opleveren, voor een duur van 1 dag of minder of tussen de 1 en 7 dagen afhankelijk van de exacte experimentele procedure
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Muizen: Normaal/GGO: mild (82%), matig (18%) Embryos (>E13): mild (61%), matig (39%)
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Muizen worden gedood waarna embryos, organen en cellen worden geïsoleerd en geanalyseerd of in kweek worden gebracht en vervolgens worden geanalyseerd

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 in deze aanvraag voorgestelde experimenten komen grotendeels voort uit in vitro experimenten waarbij embryonale stamcellen worden gebruikt om bepaalde epigenetische processen die in het vroege embryo plaatsvinden na te bootsen. Alleen wanneer de vraag niet in deze in vitro setting kan worden opgelost, worden proefdiermodellen gebruikt. Om een deel van het onderzoek te kunnen doen met behulp van gekweekte embryonale stamcellen, zijn er wel embryonale cellen nodig (fibroblastcellen) die een voedingslaag vormen voor de stamcellen. Vanwege technische redenen moeten de fibroblasten regelmatig vers uit embryos worden geïsoleerd, en dit vergt dus ook een beperkt gebruik van proefdieren. Voor het onderzoek aan de vorming van zaadcellen en eicellen zijn helaas nog geen bruikbare en efficiënte in vitro methodes aanwezig. Waar mogelijk maken we wel gebruik van kortdurende kweekexperimenten met (delen van) gonaden om het proefdiergebruik en het ongerief van de dieren zoveel mogelijk te beperken.
4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Alle proefopzetten worden statistisch onderbouwt of (voor de isolatie van fibroblasten) zijn gebaseerd op standaard protocollen. Er wordt gezorgd voor een optimaal gebruik van organen en cellen, zodat de opbrengsten zo hoog mogelijk zijn, wat een verdere toename van het proefdierverbruik beperkt.
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 excellent diersmodel om processen te onderzoeken die ook bij de mens optreden. Het gebruik van humaan materiaal voor dit type onderzoek is geen optie wanneer er functionele vragen gesteld worden waarbij het noodzakelijk is om bepaalde erfelijke eigenschappen (tijdelijk) uit te schakelen of toe te voegen. De muis is zeer goed genetisch gekarakteriseerd, veel processen zijn in muis en mens goed vergelijkbaar, en de muis is bij uitstek geschikt voor genetische manipulatie. Onderzoek aan aspecten van vroege embryo ontwikkeling of zaadcelvorming zijn bij de mens vanwege medisch-ethische redenen niet mogelijk. Door dit onderzoek wel bij de muis uit te voeren kunnen belangrijke nieuwe inzichten worden verkregen.
Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	In het proefdiercentrum zijn uitgebreide protocollen in gebruik voor het dagelijks controleren van het dierenwelzijn. Wanneer het ongerief van de dieren hoger is dan verwacht wordt in overleg met de proefdier coördinator van het betreffende experiment over het algemeen besloten het dier te euthanaseren. Wanneer dit ongewenst is, zal adequate pijnstilling en verdoving gebruikt worden. Al het personeel is bevoegd en competent.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

19 december 2016

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee