



## Niet-technische samenvatting 2016710

**1 Algemene gegevens**

|                              |                                                                  |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 1.1 Titel van het project    | De zebravis als model voor ziekten die het zenuwstelsel afbreken |
| 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar                                                           |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Zebravis, neurodegeneratie, kleine hersenen, hersenstam          |

**2 Categorie van het project**

|                                              |                                                                                                                               |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.1 In welke categorie valt het project.     | Fundamenteel onderzoek                                                                                                        |
| <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i> | <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>Pontocerebellaire hypoplasie (PCH) is een ziekte waarbij de kleine hersenen (het cerebellum) ernstig achterblijven in de ontwikkeling. De ziekte staat in Nederland ook bekend als de "Volendamse ziekte". Dit komt doordat de aandoening relatief vaak voorkomt in Volendam. Door de schade aan de kleine hersenen, die het uitvoeren van bewegingen controleren, hebben patiënten met PCH grote problemen met de aansturing van hun spieren. Vaak kunnen ze weinig of geen bewuste bewegingen uitvoeren en niet goed slikken. Ook hebben patiënten vaak ernstige verstandelijke beperkingen. De kleine hersenen zijn dus kleiner dan gemiddeld en krimpen steeds meer doordat er voortdurend zenuwcellen worden afgebroken. Op den duur worden ook andere hersendelen aangetast. De meeste patiënten sterven als kind.</p> <p>De genetische oorzaken van PCH zijn bekend. De ontdekking van de mutaties die PCH veroorzaken, maakt het mogelijk om voor de bevruchting diagnostiek te doen en "erfelijkheidsadvies" te geven aan ouderparen. In</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | <p>plaatsen waarin PCH veel voorkomt, zoals Volendam, daalt hierdoor het aantal kinderen dat met deze vreselijke ziekte wordt geboren.</p> <p>Een belangrijke vraag is waarom deze mutaties, in algemene processen die in elk weefsel belangrijk zijn, resulteren in afbraak van het brein van pasgeboren kinderen en geen problemen veroorzaken in ander weefsel. Deze vraag is ook belangrijk in een breder verband omdat het duidelijk is dat dit soort gendefecten vaak ook kenmerken zijn van andere ziekten aan het zenuwstelsel waarbij zenuwcellen afsterven (neurodegeneratieve ziekten) die op latere leeftijd een rol spelen, zoals de ziekte van Alzheimer en ALS. Hoe de mutaties precies tot afbraak van de zenuwcellen leiden is echter onduidelijk.</p> <p>Dat is het onderwerp van dit project in zebravissen. Dezelfde mutaties die in de mens PCH veroorzaken, worden in vissen aangebracht. Daarna wordt gevolgd hoe de kleine hersenen achteruitgaan na de geboorte en welke processen daarbij een rol spelen.</p> |
| 3.2 | <p>Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p> <p>Dit onderzoek in zebravissen naar het mechanisme dat neurodegeneratie in PCH veroorzaakt geeft fundamenteel wetenschappelijke kennis. Deze kennis wordt gebruikt om neurodegeneratie beter te begrijpen in mensen. Niet alleen in de ziekte PCH maar mogelijk ook in andere ziekten waar het zenuwstelsel afbreekt. Processen die een rol spelen in PCH doen dat ook bij ALS en Alzheimer, alleen is niet duidelijk waarom bij PCH op zeer jonge leeftijd problemen ontstaan terwijl bij andere ziekten zoals ALS juist op latere leeftijd verlies van zenuwcellen wordt gezien. Dit onderzoek hoopt een bijdrage te leveren aan de beantwoording van deze wetenschappelijke vraag.</p>                                                                                                                                                                                                     |
| 3.3 | <p>Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p> <p>De zebravis (<i>Danio rerio</i>) is een twee tot drie centimeter groot visje dat geschikt is om de bovengenoemde vragen te onderzoeken. De dieren planten zich makkelijk en snel voort. De eieren worden buiten het lichaam bevrucht en embryo's zijn doorzichtig zodat de ontwikkeling van het brein eenvoudig te volgen is. Ook kan het erfelijk materiaal van deze dieren gemakkelijk worden veranderd. Voor deze studie zijn de komende vijf jaar ongeveer achtduizend vissen nodig. Dit betreft voornamelijk dieren die gebruikt worden voor fok en kruisingen. Slechts een klein deel wordt met afwijkingen ouder dan vijf dagen. De meeste dieren die gebruikt worden in dit onderzoek komen niet voorbij de embryonale fase (minder dan vijf dagen na bevruchting), omdat het onderzoek zich focust op de embryonale ontwikkeling.</p>                                                                                                               |
| 3.4 | <p>Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p> <p>Zebravissen krijgen genmutaties die in de mens PCH veroorzaken. Het is te verwachten dat de dieren ongeveer dezelfde ziekte krijgen als de mens. Voor het onderzoek naar degeneratie van het brein zullen de meeste dieren niet veel verder dan het embryonale stadium-groeien. Dieren die wel ouder worden zullen waarschijnlijk motorisch gestoord zijn.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 3.5 | <p>Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?</p> <p>Meer dan 90 procent van de dieren zal weinig leed hebben of direct gedood worden zonder verdere behandelingen. Sommige dieren met echte afwijken zullen meestal niet voorbij het embryonale stadium komen. Naar verwachting kan minder dan 10 procent verder groeien. Dan krijgen ze meestal een lichte vorm van de ziekte (mutatie geeft weinig effect) of soms afwijkingen in motorische coördinatie. Zolang vissen ondanks die beperking goed eten, brengt dit weinig leed met zich mee. Ernstig dierenleed wordt voorkomen door de vissen te doden voordat er grote afwijkingen ontstaan.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 3.6 | <p>Wat is de bestemming van de dieren na afloop?</p> <p>Dieren worden tijdens de proef gedood omdat het hersenweefsel nodig is voor het beantwoorden van de wetenschappelijke vraag.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

## 4 Drie V's

|                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>4.1 <b>Vervanging</b><br/>Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.</p>     | <p>In dit project wordt het mechanisme onderzocht dat verantwoordelijk is voor de neurodegeneratie van de kleine hersenen als gevolg van mutaties in verschillende genen. De door specifieke genen gestuurde ontwikkeling van de hersenen is een complex proces dat niet in het laboratorium kan worden bestudeerd.</p> <p>Ook is het voor dit onderzoek niet mogelijk om menselijk materiaal te gebruiken: het enige humane materiaal dat verkrijgbaar is, komt van overleden patiënten die vaak in een eindstadium van hun ziekte zijn als er bijna niks meer over is van de kleine hersenen. Het verkrijgen van onderzoeksmateriaal na een late abortus is minder waarschijnlijk omdat er veel betere diagnostiek en erfelijkheidsadvies beschikbaar zijn, zodat er veel minder embryo's ontstaan met deze ziekte.</p> |
| <p>4.2 <b>Vermindering</b><br/>Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.</p>                                                             | <p>De benodigde aantallen dieren zijn gebaseerd op praktische en technische eisen en beperkingen, zoals de hoeveelheid weefsel die uit het zebnavissenbrein kan worden gehaald.</p> <p>Voor genotypering wordt een nieuwe methode gebruikt, waarbij het genotype al tijdens de embryonale ontwikkeling kan worden bepaald, in plaats van op latere leeftijd. Dieren die geschikt zijn voor onderzoek of verdere fok worden tijdens de embryonale fase geselecteerd.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p>4.3 <b>Verfijning</b><br/>Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.</p> | <p>De zebravis is geschikt om de ontwikkeling van het brein te volgen. Er kunnen vrij eenvoudig en snel genetische veranderingen worden aangebracht die nodig zijn voor dit project.</p> <p>Dit soort proeven zijn veel complexer in muizen en geven bij muizen meer leed. Het voordeel van de zebravis is ook dat de embryo's zich buiten de moeder ontwikkelen en dat er dus geen moederdieren hoeven te worden gedood zoals bij embryologisch onderzoek in zoogdieren.</p> <p>Doordat het afknippen van een klein stukje van de vin, nodig voor genotypering, plaatsvindt op een tijdstip dat de hersenen nog niet uitontwikkeld zijn, is er in mindere mate sprake van bewustzijn en mogelijk pijnervaring, dan bij een vinknip op latere leeftijd.</p>                                                               |
| <p>Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.</p>                       | <p>De dieren worden verdoofd bij een ingrijpende handeling en voordat ze worden gedood. De zebravissen worden gedood in ijswater, een methode die voor vissen geschikt is omdat ze koudbloedig zijn. Deze methode vermindert het gebruik van verdovende middelen die dan niet in het milieu komen.</p> <p>De meeste genotyperingen worden gedaan tijdens de embryonale fase op dag 3 na bevruchting. Dit biedt de mogelijkheid om embryo's met een genotype dat voor het experiment onbruikbaar is, tijdens de embryonale fase te doden. Dit voorkomt het ontstaan van een overschot aan vissen. Ernstig leed voor vissen tijdens de proef wordt voorkomen door de dieren met een zware handicap meteen te doden en niet te laten doorzwemmen.</p>                                                                        |

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum 16-12-2016

Beoordeling achteraf Nee

Andere opmerkingen Nee

