Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 2016545

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Ontwikkeling en karakterisatie van een zebravismodel voor klassieke galactosemie
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Galactosemie, zebravis, fertiliteit, neuronale ontwikkeling

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- X Fundamenteel onderzoek
- ☐ Translationeel of toegepast onderzoek
- ☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- ☐ 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)

Galactosemie is een genetische aandoening van het galactosemetabolisme, veroorzaakt door mutaties in het *GALT* gen resulterend in ernstige deficiëntie van het enzym GALT, waarbij patiënten kort na de geboorte een levensbedreigend ziektebeeld ontwikkelen, met onder andere cataract (staar), sloomheid, en leverfalen, als gevolg van blootstelling aan galactose in (moeder)melk. Afwezigheid van GALT resulteert in onvolledige afbraak van galactose, met toxische stapeling van galactose en zijn afbraakproducten tot gevolg. Onmiddellijke start van de huidige standaardbehandeling - een galactose-beperkt dieet - is levensreddend, maar kan complicaties in de hersenen, eierstokken en, in mindere mate, botten later in het leven niet voorkomen. Deze complicaties hebben een grote invloed op de kwaliteit van leven en het algeheel functioneren van patiënten.

Mbv. genetische manipulatie hebben wij een *galt* knock-out zebravismodel voor klassieke galactosemie ontwikkeld in samenwerking met de GIGA zebravisfaciliteit te Luik.
Bedoeling is nu dit model verder te bestuderen en de experimenten met dit zebravismodel voort te zetten in Universiteit Maastricht. Tevens willen wij een zebravislijn ontwikkelen met de meest voorkomende mutatie die leidt tot klassieke galactosemie (de p.Q188R-mutatie). Middels deze twee modellen willen wij meer kennis opdoen over de pathogenese (ziektebeloop) van de ziekte en het moment waarop schade aan eierstokken, brein en botten ontstaat. Tevens willen wij nieuwe therapeutische strategieën testen in deze modellen om uiteindelijk de lange termijn complicaties van de aandoening te kunnen voorkomen.

Kortom, dit project kent drie doelen:

1. Ontwikkeling van een p.Q188R zebravismodel. Wij willen een zebravislijn met de p.Q188R mutatie ontwikkelen omdat deze ons in staat stelt de specifieke pathogene gevolgen van deze mutatie te bestuderen en nieuwe therapeutische strategieën te ontwikkelen die zich hierop richten.

2. Bestuderen van schade aan eierstokken, brein en botten. Wij willen deze orgaansystemen gedurende ontwikkeling in detail bestuderen. Analyses zullen allereerst plaatsvinden in het *galt* knock-out model en nadien tevens in het *galt* p.Q188R model (na ontwikkeling hiervan).

3. Het testen van nieuwe therapeutische strategieën. Hiervoor zullen zowel het *galt* knock-out als het p.Q188R model worden gebruikt.

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

Met dit model verwachten wij inzicht te krijgen in hoe en wanneer de schade aan brein, eierstokken en botten optreedt, wat cruciaal is voor het ontwikkelen van nieuwe behandelingen. Ons diermodel is geschikt voor het testen van nieuwe therapieën, waar wereldwijd vraag naar is. Hierdoor draagt ons project bij aan wereldwijde samenwerking.

Ontwikkeling van dit model heeft ook een groot maatschappelijk belang. De ziekte vormt op dit moment een zware last voor patiënten en hun familie, en kosten voor de gezondheidszorg zijn hoog als gevolg van de lange termijn complicaties.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Diersoort: zebravis (*Danio rerio*).
Geschatte aantallen: proef 1: 486 + 480 en proef 2: 402. In totaal zijn 1368 jonge en volwassen vissen nodig. Veruit het grootste deel van de

ERROR: undefined
OFFENDING COMMAND: image

STACK:

/ImageType
-dictionary-
-dictionary-