



Niet-technische samenvatting 20172407

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Epigenetische mechanismen tijdens embryonale en adulte ontwikkeling
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Muizen, epigenetica, moleculaire mechanismen

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)	Epigenetica is de studie van erfelijke veranderingen in de functies van genen die plaatsvinden zonder verandering van de DNA sequentie. Dit zijn hele kleine moleculaire veranderingen aan het DNA, zonder dat het DNA zelf veranderd. DNA methylering en histone modificaties zijn de bekendste voorbeelden hiervan. Epigenetische veranderingen hebben dus invloed op het uitlezen van het DNA. Hierdoor dragen deze veranderingen bij aan hoe wij ons ontwikkelen van embryo tot volwassenheid. Het is duidelijk geworden dat een onjuiste epigenetische toestand kan leiden tot ziektes. Een toenemend aantal syndromen wordt geïdentificeerd waar de oorzaak van de ziekte in epigenetische factoren ligt.
---	---

	Dit project heeft als doelstelling het beter begrijpen hoe epigenetische mechanismen de normale embryonale en adulte ontwikkeling reguleren. Daarvoor gaan we op moleculair niveau onderzoeken hoe mutaties in genen bijdragen aan verschillende ziekten. De muis heeft een korte generatietijd en kan onder gecontroleerde omstandigheden worden gehuisvest. Technieken van genetische modificatie, noodzakelijk voor onderzoek van effecten van mutaties in genen die belangrijk zijn voor normale ontwikkeling, zijn voor muizen zeer sterk ontwikkeld. De muizen worden geëuthanaseerd, waarna het weefsel uitgebreid wordt geanalyseerd.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? We verwachten dat we door dit onderzoek een veel duidelijker en completer beeld zullen krijgen van de effecten van mutaties in genen die belangrijk zijn voor normale ontwikkeling. Kennis van de onjuist gewiste of herstelde epigenetische markeringsen kan bijdragen aan een beter begrip en daarmee, op termijn, aan een betere behandeling van ziektes waar deze genen gemuteerd zijn.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? Voor dit onderzoek verwachten wij in de komende 5 jaar n=7058 muizen te gebruiken.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? Kortdurend matig ongerief als gevolg van het toedienen van stoffen, bijvoorbeeld via injecties of bloedafname. De muizen worden geëuthanaseerd.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? Licht ongerief: 97% Matig ongerief: 3%
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop? De muizen worden geëuthanaseerd, waarna het weefsel uitgebreid wordt 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 Er zijn geen alternatieve methoden voor het bestuderen van complexe processen (o.a. ontwikkeling, instandhouding, ziekte) in een levend organisme. Waar mogelijk analyseren we weefselmateriaal, patiëntmateriaal en gekweekte cellijnen. Daarnaast wordt er reeds gebruik gemaakt van nieuwe ontwikkelingen, zoals "induced pluripotent stem cells" als
-----	--

gebruikt kunnen worden.

vervanging voor proefdieren.

4.2 **Vermindering**

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

Waar mogelijk maken we gebruik van bestaande cellijnen. Ook zullen wij cellen in kweek brengen om moleculaire mechanismen *in vitro* tot in detail te kunnen bestuderen. De cellijnen kunnen jarenlang in het lab blijven groeien waardoor een onbeperkt aantal experimenten gedaan kan worden van een beperkt aantal muizen.

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 dierproeven worden uitgevoerd met muizen. De hoeveelheid kennis over dit zoogdier is ongekend groot. Dat maakt de muis uitermate geschikt voor het bestuderen van biologische processen.

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

De experimenten worden uitsluitend uitgevoerd door bevoegd en competent personeel. De muizen worden dagelijks gecontroleerd op welzijn. Wanneer het ongerief van de dieren hoger is dan verwacht wordt in overleg met de proefdier coördinator over het algemeen besloten het dier te euthanaseren.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

29 november 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee