



Niet-technische samenvatting 2017893

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Functional characterization of genes and mutations identified in patients with a neurodevelopmental disorder
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Erfelijke neurologische aandoeningen, functionele screening, verstandelijke handicap, neuronen, muizen

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)	Ontwikkelingsstoornissen van de hersenen kunnen leiden tot een verstandelijke beperking, autisme en/of epilepsie. Verstandelijke handicap komt voor in ongeveer 1-2% van de totale bevolking. In meer dan 50% van de gevallen wordt een mutatie in het DNA aangetroffen waarvan het aannemelijk is dat deze mutatie ten grondslag ligt aan de verstandelijke beperking. Echter, in veel gevallen wordt er weliswaar een mutatie aangetroffen maar is een direct verband met de verstandelijke beperking onzeker. Daarom is het belangrijk om met een snelle functionele analyse het effect van de mutatie op de hersencellen vast te kunnen stellen. In de komende 5 jaar willen we 100 nieuwe mutaties analyseren. Hierbij maken we gebruik van muizen en gekweekte hersencellen. Een deel van deze mutaties
---	---

zal meer gedetailleerd onderzocht worden door het genereren van muizen met een vergelijkbare genetische verandering. Deze analyse zal nieuwe kennis opleveren over de ontwikkeling van hersenen. Daarnaast zal in veel gevallen onze bevinding teruggekoppeld worden aan de behandelend arts (geneticus) en kan een juiste (genetische) diagnose vastgesteld worden.

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

Wetenschappelijk belang: inzicht krijgen in de functie van nieuwe genen die betrokken zijn bij de ontwikkeling van de hersenen. Dit inzicht is uiteindelijk belangrijk om te komen tot nieuwe behandelingen.

Maatschappelijk belang: een bijdrage leveren aan de diagnostiek van kinderen met een ontwikkelingsstoornis door de pathogeniteit van de gevonden mutaties vast te stellen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Muizen (13818)

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

Het merendeel van de dieren gebruikt in dit project wordt op humane wijze gedood zonder voorafgaande handeling. We verwachten dat 10% van de nieuw gegenereerde muizenlijnen geboren worden met mild ongerief veroorzaakt door de genetische verandering. Daarnaast kan ongerief ondervonden worden door de noodzakelijke operaties die altijd onder volledige anesthesie en met toepassing van perioperatieve pijnstilling plaatsvinden. Tevens ondervindt een deel van de dieren licht of matig ongerief tijdens de gedragstesten. Totaal ongerief zal nooit meer dan matig zijn.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

De verwachte ernst is licht in 72% (10467) en matig in 28% (3351) van de dierproeven.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Aan het eind van het experiment worden de dieren op humane wijze gedood, teneinde weefsels voor verdere wetenschappelijke analyse te kunnen verkrijgen.

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.

Voorafgaand aan deze dierproeven, wordt met geavanceerde computer analyses bekeken of een gevonden mutatie in het DNA inderdaad een potentiële kandidaat is voor de ontwikkelingsstoornis. Echter, om uiteindelijk het effect van een gen of een mutatie op zenuwcellen of het gedrag te kunnen bestuderen zijn proefdieren noodzakelijk.

4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden

Door gebruik te maken van gevoelige en gestandaardiseerde technieken en analyses wordt het aantal proefdieren verminderd. Ook zal slechts een klein

verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

percentage van de mutaties aan een diepgaande analyse onderworpen worden waarvoor genetisch gemodificeerde muizen gecreëerd moeten worden. |

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.

|We maken gebruik van muizen omdat de muizenhersenen qua bouw en functie lijken op humane hersenen, muizenhersenen zich goed lenen voor elektrofysiologische metingen en het kweken van hersencellen, en omdat genetische modificatie van zoogdieren het meest geavanceerd is in muizen. Een 'lager' proefdier model zou een vis of een niet-vertebraat zijn. Echter, voor de belangrijkste doelstelling van ons project (het effect van een mutatie op de functie van zenuwcellen testen) zijn deze proefdieren niet toereikend (beperkt of geen mogelijkheid tot het doen van elektrofysiologie, gedragsanalyse en bestuderen van de ontwikkeling van de hersenen, en er is geen mogelijkheid tot het kweken van hersencellen). Er vindt tevens verfijning plaats door vooral te kiezen voor technieken waarvan de muizen geen (opofferen van dieren na toediening van narcose) of gering ongerief ondervinden. |

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

|De dierproeven worden uitgevoerd door deskundig personeel. Waar mogelijk worden handelingen binnen deze dierproeven uitgevoerd onder narcose. Bij pijnlijke handelingen wordt bovendien pijnstilling toegepast rondom deze handelingen.

Door het toepassen van de aanbevelingen uit de Code of Practice Welzijnsbewaking. |

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

|2 augustus 2017 |

Beoordeling achteraf

|Nee |

Andere opmerkingen

|Nee |