

1 Algemene gegevens

- | | | |
|-----|--------------------------|---|
| 1.1 | Titel van het project | Onderzoek naar de invloed van taalgenen op de hersenontwikkeling en hersenfunctie |
| 1.2 | Looptijd van het project | 21-9-2015 - 7-9-2020 |
| 1.3 | Trefwoorden (maximaal 5) | Taalontwikkeling, cellen, hersenactiviteit, ziekte, muismodel |

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- ☒ Fundamenteel onderzoek
- ☐ Translationeel of toegepast onderzoek
- ☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- ☐ Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- ☐ 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)	Mensen met mutaties in het gen FOXP2 hebben een erfelijke taalontwikkelingsachterstand en defecten in bepaalde hersengebieden. De ontdekking dat veranderingen in één enkel gen de taalontwikkeling negatief kunnen beïnvloeden heeft in de taalwetenschap voor veel opzien gezorgd. Wij willen het mechanisme tussen de genen en betrokken hersengebieden uitzoeken. Door uit te vinden wat er bij mutaties in FOXP2 (en andere genen waarbij mutaties leiden tot spraak- en taalstoornissen) in de hersenen kunnen we veel te weten komen over de cognitieve processen die ten grondslag liggen aan spraak en taal. Veel genen zijn op vrijwel dezelfde wijze aanwezig in andere zoogdieren (homologie). Hoewel andere (zoog)dieren niet kunnen praten, kennen ze wel vergelijkbare hersenstructuren als de mens. Door mutaties in deze genen in proefdieren te bestuderen kunnen we kennis vergaren over hoe deze genen zenuwcellen, hersengebieden en uiteindelijk gedrag beïnvloeden. Wij gebruiken hiervoor muizen. Het Muizengen <i>foxp2</i> vertoont vrijwel volledige overeenkomst met menselijk FOXP2 en is aanwezig in dezelfde hersengebieden als bij mensen. Muizen hebben geen spraak, maar de hersengebieden die bij mensen zorgen voor spraak zijn ook bij muizen aanwezig waardoor we onze vragen het beste in deze dieren kunnen beantwoorden. Onze centrale vragen: Hoe zijn de hersenen op celniveau aangetast als een gen dat nodig is voor goede spraak en taalontwikkeling is gemuteerd? Hoe uit zich dat?
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Begrijpen hoe mutaties leiden tot problemen bij de taalontwikkeling en hoe de hersenen zijn veranderd door deze mutaties. Ook kijken we naar hoe hersengebieden samenwerken en hoe mutaties dit negatief kunnen beïnvloeden. Dit zou de eerste directe karakterisering van een taalstoornis op het hersenbiologisch niveau zijn, met alle stations van het gen tot uiteindelijk gedrag. Door het hele mechanisme te doorgronden zullen we een sterke wetenschappelijke basis voor de behandeling van taalstoornissen helpen bouwen.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Aan dit project doen meerdere onderzoeksgroepen mee. Omdat <i>Foxp2</i> vrijwel identiek is tussen mens en muis, zijn muizen ideale modelorganismes. We willen verstoorde hersenfuncties door mutaties in <i>Foxp2</i> op verschillende manieren onderzoeken en hiervoor gebruiken we maximaal 13258 (deels genetisch gemodificeerde) muizen in een periode van 5 jaar. Verder gebruiken we voor technische redenen 22 ratten (minder dan 0.2%) over dezelfde periode. Hiermee ondersteunen we onze celculturen van muizencellen.

3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De meeste dieren ondervinden 'gering' ongerief. Een klein deel zal last hebben van 'matig' ongerief, met twee mogelijke oorzaken: door de genetische achtergrond of door de experimentele procedure. Dieren die homozygoot mutant voor Foxp2 (alleen veranderd Foxp2 is aanwezig) lopen achter in de ontwikkeling en sterven wanneer ze ongeveer 3 weken oud zijn. Dit betreft ongeveer 5% van het totaal aantal muizen. Hiernaast ondergaat 14% van het totaal aantal dieren een operatie. Deze operaties zullen voor een matige hoeveelheid ongerief zorgen, voornamelijk tijdens het herstel na de operatie.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	De meeste dieren ondervinden 'gering' ongerief. Een klein deel van de muizen zal last hebben van 'matig' ongerief, met twee mogelijke oorzaken: door de genetische achtergrond of door de experimentele procedure. Muizen die homozygoot mutant voor Foxp2 zijn (alleen veranderd Foxp2 is aanwezig) lopen achter in de ontwikkeling en sterven wanneer ze ongeveer 3 weken oud zijn. Dit betreft ongeveer 5% van het totaal aantal muizen. Verder gaan we in minder dan 0.2% van de gevallen ratten gebruiken ter ondersteuning van onze celculturen. Deze dieren ondervinden 'gering' ongerief.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Na afloop zullen de muizen onder verdoving gedood worden. Vervolgens worden hun hersenen verder onderzocht.

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.	Er is door ons al veel onderzoek gedaan naar de functie van FOXP2 in celculturen. Vragen die niet in celculturen beantwoord kunnen worden willen we onderzoeken in een diermodel waarbij FOXP2 hetzelfde werkt in de hersenen als bij mensen. Daarom gebruiken we muizen.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Dit onderzoeksvoorstel is gebaseerd op eerder onderzoek in celculturen en dieren. Hierdoor kunnen we putten uit eerdere gegevens en ervaring om experimenten te ontwerpen waarbij zowel de fok als het aantal dieren nodig voor experimenten tot het minimum beperkt wordt. Met de dieren die we direct voor celculturen gebruiken kunnen we verder heel veel experimenten doen, zodat we daarvoor bijzonder weinig dieren gebruiken.

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.	Muizen zijn zoogdieren met dezelfde hersenstructuren waarin FoxP2 aanwezig is als mensen. De genveranderingen zijn ook gelijk aan die bij mensen. Hierdoor benaderen onze muismodellen de situatie in de mens het beste in vergelijking met andere diermodellen zoals fruitvliegen.
4.4	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	De proefdieren worden gehuisvest in een bijzondere, steriele omgeving, om ze zo min mogelijk bloot te stellen aan invloeden van buitenaf. Daarnaast worden ze dagelijks gecontroleerd op mogelijk ongerief. Dieren met een kans op ongerief door genetische achtergrond of een operatie zullen bijzonder nauwkeurig gecontroleerd worden en zo nodig zal medisch worden ingegrepen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	16 februari 2018
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Dit betreft een wijziging. Verschil is dat er nu in 0,2% van de gevallen er ook ratten gebruikt zullen worden.