



Niet-technische samenvatting 20174725

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	De Zebravis als diermodel voor de ziekte van Gaucher: de rol van modulator genen/eiwitten op de glycosphingolipide stofwisseling en het ziekteverloop
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Glycosphingolipiden, lysosomale stapelingsziekte, ziekte van Gaucher, macrofagen, zebravis

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)	De ziekte van Gaucher is een erfelijke lysosomale stapelingsziekte, waarbij door een defect enzym genaamd glucocerebrosidase (GBA) een lichaamseigen vetachtige stof (glucosylceramide een glycosphingolipide) niet goed kan worden afgebroken en gaat ophopen in speciale afbraak compartimenten van de cel: lysosomen. Patiënten hebben als gevolg orgaandisfunctie en in ernstige gevallen ook neurologische klachten door een verstoorde vetstofwisseling. Het is bekend dat patiënten met een identiek genetisch defect in dit enzym een groot verschil in klinische presentatie van de ziekte kunnen vertonen. Dit geeft aan dat naast het defecte enzym ook andere factoren/eiwitten een belangrijke modulerende rol spelen. Om inzicht te krijgen in de rol van modulator eiwitten op het ziekteverloop willen we de zebravis als model gebruiken. Hiertoe zullen we een Gaucher vismodel maken door het GBA uit te schakelen (fase-I), waarna we vervolgens in dit
---	---

	model ook een aantal potentiële modulator eiwitten zullen uitschakelen en bestuderen wat het effect hiervan is op het ziekteverloop en vetstofwisseling (Fase-II en III).
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

	Met dit project zullen we nieuwe inzichten verkrijgen over de rol van modulator eiwitten op de betrokken vetstofwisseling en het ziekteverloop van de ziekte van Gaucher. Met de verkregen inzichten willen we een gerichtere interventie met geneesmiddelen ontwikkelen.
	Zebravissen Totaal aantal: 4455 (fase-I:640; fase-II:295 en fase-III:3520. Fases II en III worden slechts uitgevoerd na succesvolle fase-I.
	Het Gaucher Zebravis model, een vis die geen GBA aanmaakt, is in de literatuur beschreven. Rond 12 tot 14 weken zullen deze vissen mogelijk in beperkte mate afwijkend zwemgedrag vertonen. We zullen de dieren in deze periode intensief monitoren om er voor te zorgen dat deze afwijkingen binnen het lichte ongerief blijven vallen. De mogelijke gevolgen van het uitschakelen van andere eiwitten zijn onbekend. Ook deze vissen zullen we intensief monitoren op afwijkend gedrag.
	100% licht ongerief. De vissen krijgen een vinknip om hun genotype te kunnen herkennen, dit zorgt voor licht ongerief. Sommige dieren worden gedood en mogelijk ervaren sommige dieren licht ongerief door afwijkend zwemgedrag.
	Euthanasie of fokprogramma (Fok alleen met gezonde dieren)

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.	In gekweekte cellen zijn de eiwitten van onze interesse al onderzocht m.b.v. biochemische analyses. Nu is het cruciaal om ook informatie te krijgen uit het hele organisme (d.w.z. de vis) en de betrokken organen. Alleen hiermee wordt de volgende stap richting therapie verbetering mogelijk.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	We hebben uiterst sensitieve methodes opgezet waarmee nauwkeurig de betrokken vetachtige stoffen in een enkele vis gemeten kunnen worden. Ook hebben we remmers met een kleurlabel ontwikkeld, die activiteitsafhankelijk aan relevante enzymen binden waarmee deze in een enkele vis bekeken kunnen worden. Kortom, onze ervaring maakt het mogelijk om met een minimaal aantal vissen cruciale en betrouwbare

informatie te verwerven

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.

Onze groep heeft jarenlange ervaring met diermodellen en de hierboven beschreven methoden. Zoogdieren met totale GBA afwezigheid zijn niet levensvatbaar door ernstige huid problemen. De (zebra)vis is tot op heden het enige levensvatbare gewervelde diermodel met een totale GBA afwezigheid.

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

De dieren worden in moderne aquaria gehuisvest, en zullen op regelmatige basis worden gecontroleerd door bevoegd proefdierkundig personeel op gezondheid en welbevinden en indien nodig ge-euthanaseerd volgens de daarvoor geldende regels.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

23 maart 2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee