Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 20185245

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	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 stofwisselingsziekte waarbij patiënten kort na de geboorte een levensbedreigend ziektebeeld ontwikkelen. Behandeling met een galactose-beperkt dieet is levensreddend, maar kan complicaties van brein en eierstokken op de lange termijn, met grote invloed op de kwaliteit van leven, niet voorkomen.

De ontwikkeling van het zebravismodel voor klassieke galactosemie kent twee doelen:

1. **Bestuderen van schade aan eierstokken en brein**. Zowel het achterhalen van de onderliggende ziektemechanismen als het bepalen van het moment waarop schade ontstaat, zijn belangrijk voor het ontwikkelen van nieuwe behandelingen.

		2. Het testen van **nieuwe behandelstrategieën** middels high-throughput screening. De ontwikkeling van dit zebravismodel werd reeds gestart in samenwerking met de zebravisfaciliteit in Luik (GIGA). Bedoeling is nu het model en de karakterisatie voort te zetten in Maastricht.
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 en eierstokken 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: 482. In totaal zijn 1448 juveniele en volwassen vissen nodig. Veruit het grootste deel van de experimenten vindt plaats in embryo's (geen dierproef).
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Pasgeborenen met galactosemie (homozygoot voor de *GALT* mutatie) ontwikkelen cataract, lethargie en leverfalen. Na eliminatie van galactose uit het dieet herstelt dit acute ziektebeeld snel en volledig. Op de lange termijn ontwikkelen zij verminderde vruchtbaarheid, cognitieve achterstand met neurologische symptomen, en een verminderde botdensiteit. De levensverwachting van patiënten is niet verkort en zij hebben geen afwijkend uiterlijk. Indien zebravissen homozygoot voor de *galt* mutatie worden blootgesteld aan galactose kunnen problemen optreden conform het fenotype bij galactosemie patiënten bij het consumeren van melkproducten. Mogelijk ontwikkelen de vissen op de langere termijn ook problemen met brein en gonaden. Wij hebben reeds vastgesteld (samenwerking Giga, Luik) dat Galt-deficiënte zebravissen, wanneer zij niet worden blootgesteld aan galactose, levensvatbaar zijn en morfologisch niet te onderscheiden zijn van wild type vissen (zowel in de embryonale, juveniele als adulte fase). Lange termijn follow-up volgt in Maastricht. Bij het minste teken van afwijkende morfologie, huidveranderingen of abnormaal gedrag (bijvoorbeeld abnormale zwemactiviteit), zowel tijdens galactose-challenge als buiten experimenten om, zullen de vissen worden geëuthanaseerd.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Dierproef #1 kan worden geclassificeerd als "licht" en dierproef #2 als "matig".
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Na afloop van het project zullen de dieren worden geëuthanaseerd.

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.	Dit project kan alleen worden uitgevoerd in een diermodel, niet in bijvoorbeeld cellijnen; het gaat om de studie van complexe processen waarbij de interactie tussen meerdere weefsels, alsmede het beloop in de tijd, mogelijk moeten zijn.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Door het gebruik van overwegend embryonale stadia (geen dierproef), powerberekeningen en richtlijnen uit de literatuur wordt de hoeveelheid proefdierexperimenten en benodigde proefdieren tot een minimum gereduceerd. Het merendeel van de proefdierexperimenten betreft kruisingen.
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.	Een ziektemodel voor klassieke galactosemie moet geschikt zijn voor het bestuderen van de ontwikkeling van het brein en de eierstokken (de aangedane organen), van de embryonale leeftijd tot volwassenheid, om het effect op de lange termijn te kunnen bestuderen. Daarnaast zijn nieuwe behandelingen voor klassieke galactosemie in ontwikkeling en om deze potentiële behandelstrategieën te testen is een model nodig waarbij voldoende doorvoer gegarandeerd is om de compounds te testen middels *high-throughput screening* (HTS). Het zebravismodel voldoet aan deze criteria en juist dit maakt de zebravis als ziektemodel uniek. Bovendien zijn meer gedetailleerde en gesofisticeerde methodes mogelijk in embryonale zebravissen. Zo is het mogelijk om middels fluorescentie of confocale microscopie in een transgene lijn met fluorescent myeline de myelinisatie van het brein te vervolgen over de tijd. Deze transgenen én imaging mogelijkheden zijn niet uit te voeren met hogere vertebraten.
	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Het welzijn van de zebravissen zal te allen tijde in de gaten worden gehouden. Het voeden en frequent reinigen van de tanks zal periodiek worden uitgevoerd door hiertoe gekwalificeerd personeel. De dieren worden dagelijks gecontroleerd op gezondheid en eventueel ongerief, en een database wordt bijgehouden. Bij afwijkende morfologische kenmerken (bijv. ernstige groeiachterstand, misvorming, afwijkende huid) en/of gedragsveranderingen (bijv. abnormale zwemactiviteit/zwempatroon) worden de dieren geëuthanaseerd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	17-05-2018
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee