Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 20185324

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Het testen van pathogene gen varianten in de zebravis
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	zebravis, mutatie, klinische genetica

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)

Ziekten kunnen worden veroorzaakt door “fouten” in de genetische code. Genetisch onderzoek en diagnostiek brengt vele varianten in genen aan het licht bij patiënten waarvan het vaak moeilijk is om vast te stellen of deze bijdragen aan ziekte en op welke manier dit gebeurt. Daarom is het nodig om proeven te doen in het laboratorium. Deze proeven zijn meestal *in vitro*, dus in gekweekte cellen. Echter, soms is het niet altijd duidelijk wat dan het effect is in een orgaansysteem van een organisme en hoe dat dan resulteert in ziekte. Om dit nader te onderzoeken is in uitzonderlijke gevallen een diermodel nodig. Een bijkomend voordeel van een diermodel is dat dan ook sneller een experimentele nieuwe therapie kan worden getest.

3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Door de snelle technische vooruitgang wordt het steeds makkelijker om alle genetische informatie te lezen bij patiënten. Daarbij ontdekken wij steeds vaker verdachte varianten die geassocieerd zijn met ziekten maar waarvan we echter niet zeker weten of die ook echt ziekmakend (pathogeen) zijn. Deze onzekerheid heeft grote consequenties voor de patiënten en hun familie omdat het dan moeilijk is om adequate genetische voorlichting te geven of een goede behandeling te starten. Ook voor de wetenschap en de ontwikkeling van nieuwe therapieën is dit een probleem omdat moleculaire werkingsmechanismen die de ziekte kunnen verklaren moeilijk te ontdekken zijn. In dit project willen wij de mogelijkheid krijgen om mogelijke pathogene varianten te testen in zebravissen. De resultaten verkregen uit deze dieren kunnen helpen om de effecten van pathogene varianten beter te begrijpen zodat we uiteindelijk meer zekerheid kunnen geven aan de patiënt over zijn ziekte en nieuwe behandelingen kunnen bedenken.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	We gebruiken zebravissen. Er zullen 19500 zebravissen gebruikt worden voor dit onderzoek.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Wij introduceren ziekmakende varianten van genen in zebravissen. De vissen hebben dan kans om ongeveer dezelfde ziekte te krijgen als de patiënten. Het is niet altijd te voorspellen wat het effect is een genetische aanpassing op het gedrag en welzijn van het dier. We verwachten dat het vergelijkbaar is met de ziekte van de mens, maar het kan ook soms andere symptomen veroorzaken bij vissen. Bij alle vissen wordt gecontroleerd of de genetische modificatie gelukt is door een stukje van een vin af te knippen en het genetisch materiaal te lezen. Sommige vissen worden levend bestudeerd met speciale microscopen en zullen daarvoor gehanteerd moeten worden en tijdelijk gefixeerd.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	75% van de dieren (14625) zal licht ongerief ondervinden 25 % van de dieren (4875) zullen cumulatief matig ongerief ondervinden
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Dieren worden gedood in/tijdens de proef, omdat het weefsel nodig is voor het beantwoorden van de wetenschappelijke vraag.

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 dit project onderzoeken wij de effecten van pathogene gen varianten in de zebravis . Met de diermodellen willen wij achterhalen welke mechanismen verantwoordelijk zijn voor het ziekte proces. Bijna altijd gebruiken wij in vitro proeven (dus in gekweekte cellen) om dit soort onderzoek te doen. Maar soms zijn de gevolgen van een pathogene variant niet altijd in gekweekte cellen te onderzoeken en dan is er een dier nodig.

4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	We gebruiken het juiste aantal dieren om de wetenschappelijke vragen goed te kunnen beantwoorden. Deze aantallen zijn statistisch en wetenschappelijk onderbouwd en gebaseerd op ervaring en eerdere wetenschappelijke studies. Er zijn meerdere beslismomenten in dit project die er voor zorgen dat we niet beginnen met onderzoek in dieren als we de proeven in cellen kunnen doen of tijdig stoppen als de resultaten negatief zijn. Voor de controle of de genetische modificatie is gelukt gebruiken wij een nieuwe methode, waarbij wij al tijdens de embryonale ontwikkeling kunnen testen of de genetische verandering goed gelukt is. Dieren die geschikt zijn voor onderzoek of verdere fok kunnen zo tijdens de embryonale fase al worden geselecteerd.
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 kiezen bewust voor de zebravis als model als een vorm van verfijning omdat dit model uitermate geschikt is om de ontwikkeling van organen te volgen en in dit model vrij eenvoudig en snel genetische veranderingen zijn aan te brengen die nodig zijn voor dit project. Dit soort proeven zijn vele malen complexer in muizen en zullen daar veel meer leed geven. Het voordeel van de zebravis is ook dat de embryo's zich buiten de moeder ontwikkelen.
	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Dieren worden verdoofd voor doden en ingrijpende handelingen. Voor het doden van zebravissen maken we gebruik van ijswater, een methode die voor vissen zeer geschikt is omdat ze koudbloedig zijn. De meeste genotyperingen worden gedaan tijdens de embryonale fase op dag 3 na bevruchting. Dit zorgt ervoor dat we de zebravislarven nog voordat de vissen pijn kunnen ervaren worden gedood. Ernstig leed voor vissen in een proef wordt voorkomen door ze op tijd te doden.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	29 mei 2018
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee