



Niet-technische samenvatting 20209425

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Het vinden van factoren betrokken bij de aanleg van zenuwcellen van de darm, en hoe dit verkeerd gaat in patiënten met darmaandoeningen
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Zenuwcellen, Hirschsprung, zebravis, darmontwikkeling

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 of
	☐ 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 zenuwcellen in de darmen zijn essentieel voor het goed functioneren van de darm (bijv. voor de darmbewegingen die nodig zijn om voedsel door de darm te stuwen). Defecten in deze zenuwcellen, voorkomend in 30% van de westerse populatie, veroorzaken een breed scala aan darmaandoeningen. Hoewel deze aandoeningen zich uiten in verschillende mate van ernst, kan een klein stukje darm dat geen zenuwcellen bevat, al levensbedreigende consequenties hebben, zoals bijvoorbeeld bij de ziekte van Hirschsprung. Het tekort aan noodzakelijke zenuwcellen ontstaat al voor de geboorte, tijdens de vroege ontwikkeling van het embryo. Ondanks uitgebreid onderzoek zijn de precieze onderliggende mechanismen en oorzaken van deze ziekte grotendeels onbekend. Door het testen of specifieke veranderingen in het DNA (genen) of omgevingsfactoren de ontwikkeling van deze zenuwcellen beïnvloeden, kunnen we hier meer inzicht in vergaren. Daarnaast testen we
---	--

	onze vernieuwende hypothese dat naast de zenuwcellen zelf, ook de cellen in hun directe omgeving een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling van deze ziekten. Met de verkregen data kunnen we nog niet eerder gevonden veranderingen in het DNA ontdekken die van belang zijn voor het diagnosticeren en bij de voorlichting van patiënten. Daarnaast kunnen we nieuwe aangrijpingspunten voor behandelingen vinden, of behandelingen die in ontwikkeling zijn succesvoller maken. Hiermee zal dit onderzoek bijdragen aan een verbeterde patiëntenzorg en een verbeterde kwaliteit van leven van patiënten.
3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Wetenschappelijk belang: Het verkrijgen van nieuwe inzichten in de ontwikkeling van zenuwcellen van de darm. Het opstellen van nieuwe modellen m.b.t. de oorzaak van aandoeningen waarbij de zenuwcellen van de darm betrokken zijn. Inzicht in welke veranderingen in het DNA van invloed zijn op de zenuwcellen van de darm zelf, of juist op cellen in de directe omgeving van de zenuwcellen. Maatschappelijk belang: Patiënten een verklaring bieden voor hun aandoening (veranderingen in het DNA) en de mogelijkheid geven om bij een kinderwens of zwangerschap het ongeboren kind te testen op deze veranderingen in het DNA. De huidige behandeling voor de ziekte van Hirschsprung is zeer ingrijpend en lost vaak niet alle klachten op. Ons onderzoek zal nieuwe aangrijpingspunten opleveren die gebruikt kunnen worden voor de ontwikkeling van aanvullende en nieuwe behandelingen voor patiënten, om zo ook deze aanhoudende klachten weg te kunnen nemen.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Er wordt gebruik gemaakt van zebravissen. Het geschatte aantal te gebruiken dieren gedurende 5 jaar bedraagt maximaal 7.230 zebravissen tussen de 6 dagen en 12 maanden oud. Dit aantal bestaat uit 3.615 aangedane/behandelde dieren en 3.615 controle/onbehandelde dieren.
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Dieren zullen worden gebruikt om heel nauwkeurig in kaart te brengen welke veranderingen in het DNA, of het toevoegen van welke stoffen, een rol spelen bij de aanleg van de zenuwcellen in de darm. Een defect in deze zenuwcellen zou kunnen leiden tot een verminderde darmfunctie. Dit wil zeggen dat de behandelde vissen mogelijk een vertraagde of juist versnelde stoelgang zullen hebben. In ernstige gevallen zal de stoelgang zijn verhindert (verstopping) en bij tekenen van meer dan matig ongerief zullen deze dieren op een humane manier worden gedood. Voor microscopisch onderzoek zullen de dieren worden verdoofd om zo de dieren op hun plek te houden tijdens de opnames. Uit eerdere bevindingen kunnen wij concluderen dat de gebruikte manier van verdoven geen effect heeft op de darmbewegingen en ons onderzoek niet zal hinderen. Voor het verzamelen van weefsels zullen vissen worden gedood op de reguliere wijze met minimaal ongerief.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Dieren in de aangedane/behandelde dieren (50%) zullen maximaal matig ongerief ondervinden, de controle/onbehandelde dieren (50%) zullen licht ongerief ondervinden.
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	In het kader van het experiment worden de dieren na afloop van het experiment gedood om weefsel te verzamelen.

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.	Het proces dat ten grondslag ligt aan de aanleg van de zenuwcellen in de darm is erg complex en is afhankelijk van alle andere celtypes die aanwezig zijn in de darm. Dit kan niet in een proefdiervrij model worden nagebootst en bestudeerd. Tevens willen wij juist ook kijken naar de interactie tussen de zich ontwikkelende zenuwcellen en de cellen in de directe omgeving, dit is tot op heden niet mogelijk om in een proefdiervrij systeem te bestuderen.
4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Vissen zijn eileggend en er worden voor het verkrijgen van de embryo's geen volwassen dieren gedood. Op deze manier worden er minder dieren gebruikt. Experimenten worden alleen uitgevoerd als er in vergunningsvrije dieren (d.w.z. dieren jonger dan 6 dagen oud) duidelijke en statistisch onderbouwde aanwijzingen zijn gevonden dat de verandering in het DNA of de toegediende stof de ontwikkeling van de zenuwcellen in de darm beïnvloeden. Hierdoor zal het experimenten en hierbij het aantal gebruikte dieren zo minimaal mogelijk worden gehouden.
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.	Doordat zebravis embryo's en larven doorzichtig zijn en zich buiten het moederdier in het water ontwikkelen, zijn ze uitermate geschikt om de aanleg van organen te volgen. Een enkel koppel zebravissen kan wel 200 bevruchte eitjes per week produceren en voor de zonder dat er donordieren gedood hoeven te worden. Tevens is uit voorgaand onderzoek gebleken dat de aanleg van de zenuwcellen in de darm grotendeels overeenkomt met dat in hogere dieren, inclusief de mens. Ongeveer 80% van de ziekte veroorzakende genen in de mens kunnen we terugvinden in de mens. Ziekte relevante fenotypes kunnen dan ook goed nagebootst worden in de zebravis.
Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	De experimentele dieren worden dagelijks gecontroleerd op welzijn, dit wordt gedaan door het gedrag en de uiterlijke vertoning van de vissen te bestuderen. Zodra dieren vermageren of afwijkend gedrag vertonen worden de dieren op een humane manier gedood om verder ongerief te voorkomen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	5 juni 2020
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee