



Niet-technische samenvatting 20173786

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Het aanhouden en karakteriseren van genetisch gemodificeerde zebravislijnen in het kader van onderzoek naar de rol van tyrosine fosfatase signaaltransductie in embryonale ontwikkeling
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	zebravis, tyrosine fosfatase signaaloverdracht, kanker, infectieziekten, humane syndromen

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> 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)	Eiwitten doen het werk in cellen en zijn betrokken bij allerlei cellulaire processen. De functie van eiwitten worden gereguleerd door het koppelen of ontkoppelen van een fosfaatgroep aan bepaalde aminozuren van het eitwit. Dit proces wordt fosforylering/defosforylering genoemd en fungeert als een moleculaire schakelaar. Fosforylering van het aminozuur tyrosine is heel dynamisch. In het humane genoom zijn ongeveer 100 genen gevonden die tyrosine kunnen fosforyleren (tyrosine kinases) en 100 genen die fosfotyrosine kunnen defosforyleren (tyrosine fosfatases). Sommige tyrosine fosfatases (proteïn-tyrosine phosphatase, PTP) zijn betrokken bij kanker, diabetes, erfelijke afwijkingen en infectieziekten, maar van vele andere PTPs
---	--

is de functie niet bekend. Het specifieke doel van dit project is om in kaart te brengen welke rol PTPs spelen tijdens de embryonale ontwikkeling van gewervelde dieren.

Wij gebruiken de zebravis als dierexperimenteel model voor de embryonale ontwikkeling. De zebravis is een gewerveld dier en de embryonale ontwikkeling van zebravissen voltrekt zich op een zeer vergelijkbare manier als van de mens. De zebravis is een zeer toegankelijk experimenteel model waarvan het genoom bekend is en waarvoor technologie ontwikkeld is om gericht veranderingen aan te brengen in het genoom. Zebravis embryo's ontwikkelen zich buiten de moeder, anders dan zoogdier embryo's. Bovendien zijn zebravis embryo's doorzichtig, waardoor zij zich zeer goed lenen voor het zichtbaar maken (imagen) van cellulaire processen in een levend organisme. Tenslotte nemen zebravis embryo's gemakkelijk stoffen op uit hun (waterige) omgeving, waardoor zebravis embryo's zich uitstekend lenen om (kandidaat-)medicijnen te testen.

Om de functie van PTPs in kaart te brengen, gebruiken wij genetisch gemodificeerde zebravislijnen om embryo's te genereren waarvan de functie van een bepaalde fosfatase is verstoord. Zodoende kunnen wij vaststellen welke PTPs een essentiële rol spelen tijdens de embryonale ontwikkeling. In een beperkt aantal gevallen gaat dit gepaard met het ontwikkelen van een schadelijk fenotype, d.w.z. dat de dieren ongerief ondervinden door bijvoorbeeld het eerder ontwikkelen van ziekte of tumoren, of een verhoogd risico op infecties vanwege een aangedaan immuunsysteem.

Dit project heeft als doel om de functie van PTPs vast te stellen en zebravislijnen die een schadelijk fenotype ontwikkelen aan te houden voor analyse van gen-functies tijdens de embryonale ontwikkeling.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

Dit project zal leiden tot een beter begrip van de functie van PTPs in levende organismen en zal daarmee resulteren in nieuwe inzichten in hoe een embryo zich ontwikkelt tot volwassen organisme. Daarnaast geeft het ook inzichten in aandoeningen zoals kanker, diabetes, erfelijke afwijkingen en infectieziekten. Deze inzichten kunnen uiteindelijk bijdragen aan nieuwe of verbeterde remedies tegen deze ziektes en afwijkingen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Zebravis (*Danio rerio*). 1. Voor het aanhouden van maximaal 10 lijnen waarbij sprake is dat alle of bepaalde dieren een risico op het ontwikkelen van een schadelijk fenotype hebben, zullen er maximaal 9.000 zebravissen in de komende 5 jaren nodig zijn. 2. Voor de karakterisering van 20 homozygote genetisch gemodificeerde zebravislijnen zijn maximaal 12.000 zebravissen nodig. In totaal (1+2) zullen er 21.000 zebravissen nodig zijn in de komende 5 jaar.

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

Het ongerief is ten hoogste licht en van korte duur. Alle dieren worden dagelijks geïnspecteerd. Dieren die een schadelijk fenotype ontwikkelen, worden na constatering van een bovendrempelige welzijnsaantasting gedood. Om genetisch gemodificeerde dieren te genotyperen, worden zebravissen verdoofd en wordt een biopsie genomen van de staartvin (een vin-clip). Om het weefsel van de vissen te kunnen bestuderen worden de vissen gedood. Deze procedure leidt ten hoogste tot licht ongerief.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

Maximaal 21.000 vissen met licht ongerief.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Vissen met risico op het ontwikkelen van een schadelijk fenotype zullen voor het bereiken van de leeftijd van 1 jaar worden gedood. Het merendeel van

deze vissen wordt gebruikt voor het produceren van de embryo's waarop wij onderzoek doen. Om de oorzaak van het schadelijke fenotype te achterhalen, zullen de dieren worden gedood voor het verkrijgen van hun weefsel.

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.

De bestudering van genfuncties tijdens de embryonale ontwikkeling in vivo kan niet gedaan worden in cellijnen of andere in vitro systemen. Hiervoor zal gebruik gemaakt moeten worden van genetisch gemodificeerde dieren die specifieke genfuncties missen. In dit project gebruiken wij zebravissen in plaats van zoogdieren, omdat de embryo's die wij willen bestuderen via natuurlijke weg verkregen kunnen worden zonder nadelige gevolgen voor de volwassen dieren.

4.2 Vermindering

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

Wij onderzoeken continu of er mogelijkheden zijn om de efficiëntie te verhogen van de strategie om genetisch gemodificeerde dieren te maken en aan te houden, waardoor er minder dieren nodig zijn.

4.3 Verfijning

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersmodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

De zebravis is een gewerveld dier waarvan de embryonale ontwikkeling en organogenese sterk lijkt op die van de mens, waardoor de zebravis een model is dat op uitgebreide schaal gebruikt wordt voor biomedisch onderzoek. Tevens is de zebravis een ideaal model voor imaging van cellulaire effecten in genetisch gemodificeerde zebravisembryos, omdat de embryo's transparant zijn en 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.

Alle zebravissen worden dagelijks geïnspecteerd en zieke of verzwakte vissen worden, nadat ze opgemerkt zijn, verwijderd en gedood.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

28 november 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee

