



Niet-technische samenvatting 20173944

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Genetica en ontwikkeling van structurele afwijkingen en bewegingsstoornissen van het maag-darmstelsel.
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Maag-darmstelsel; hirschsprung; enterisch zenuwstelsel, darm

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project. <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
	<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 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)	<p>Bij sommige kinderen ontwikkelt het maag-darm stelsel zich niet goed en ontstaan er problemen met eten en spijsvertering. Dit kan veel onderliggende oorzaken hebben. Echter, in veel gevallen komt dit door een ontwikkelingsstoornis van het zenuwstelsel in de darmen: de ziekte van Hirschsprung. Deze aandoening komt voor bij 1 op 5000 levend geboren.</p> <p>We willen ons richten op de genetische aspecten van deze aandoening; op de cellen die het zenuwstelsel gaan vormen en op de signaaloverdracht in de omringende cellen. Om dit te kunnen doen, moeten we de zenuwcellen scheiden van de rest van de cellen in de darmen. Hiervoor willen we een</p>
---	--

	<p>muismodel gebruiken waar deze zenuwcellen herkenbaar zijn door een fluorescerend signaal. Met dit model kunnen we juist die processen bestuderen die van belang zijn bij het ontstaan van deze ziekte. Het doel van het project is het opzetten en onderhouden van een muizen zenuwstelsel bio-bank om de ontwikkeling van het gezonde zenuwstelsel te onderzoeken.</p>
3.2	<p>Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p> <p>We verwachten nieuwe genen te ontdekken die belangrijk zijn voor de ontwikkeling van het zenuwstelsel in de darmen en opheldering te krijgen waarom kinderen deze ziekte krijgen. Er is nog veel onduidelijk en m.b.v. dit muismodel hopen we vragen te kunnen beantwoorden.</p>
3.3	<p>Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p> <p>Maximaal 780 volwassen muizen en 2.160 pups (over een periode van 5 jaar)</p>
3.4	<p>Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p> <p>De muizen worden humaan gedood op specifieke tijdstippen. Er zijn geen nadelige effecten van het fluorescerende label, er is geen verlies in kwaliteit van leven. Muizen leiden een normaal leven tot het moment van opoffering.</p>
3.5	<p>Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?</p> <p>Licht</p>
3.6	<p>Wat is de bestemming van de dieren na afloop?</p> <p>De dieren worden humaan gedood voor weefselverzameling.</p>

4 Drie V's

4.1	<p>Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.</p> <p>Dit muismodel is momenteel de enige beschikbare methode die het effectief scheiden van zenuwstelsel en omringend weefsel mogelijk maakt. De vergaarde kennis zal het mogelijk maken meer celtype specifieke markers te ontwikkelen waarmee we in de toekomst mogelijk wel specifieke cellen kunnen zuiveren uit menselijke of dierlijke darmbiopten.</p>
4.2	<p>Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.</p> <p>Door de expressie van RNA en eiwit te onderzoeken tijdens verschillende ontwikkelingsstadia van deze muizen, hopen we nieuwe markers te vinden en strategieën te ontwikkelen die we in humaan weefsel zouden kunnen gebruiken. Wanneer we kunnen overschakelen naar stamcellen en darmweefsel van onze patiënten, zal dit uiteindelijk leiden tot een afname in het gebruik van muizen(weefsel). Mocht er gedurende de periode van vijf jaar</p>

een langere periode zijn waarin niet gebruik wordt gemaakt van dit muismodel, zullen de lijnen worden ingevroren. (deze kunnen redelijk snel weer worden opgezet) Dit voorkomt onnodig fokken van de muizen.

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.

De muis is een excellent diermodel om processen te onderzoeken die ook bij de mens optreden. Het gebruik van humaan materiaal voor dit type onderzoek is geen optie wanneer er functionele vragen gesteld worden waarbij het noodzakelijk is om bepaalde erfelijke eigenschappen (tijdelijk) uit te schakelen of toe te voegen. De muis is zeer goed genetisch gekarakteriseerd, veel processen in de darm zijn in muis en mens goed vergelijkbaar, en de muis is bij uitstek geschikt voor genetische manipulatie. De zenuwcellen in de darm zijn fluorescent door een geel eiwit dat aanwezig is in deze cellen waardoor ze snel herkenbaar zijn. Het gele signaal zorgt ervoor dat de selectie van juiste cellen zeer efficiënt is. De ontwikkeling van het zenuwstelsel in de darmen is bij mens en muis vergelijkbaar. Muis modellen zijn momenteel de enige beschikbare methode die het effectief scheiden van zenuwstelsel en omringend weefsel mogelijk maken. Zulke modellen zijn goed gekarakteriseerd en worden succesvol gebruikt in ander onderzoek naar 'neural crest' cellen.

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

De dierproeven worden uitgevoerd door deskundig personeel. Muizen worden op een humane manier gedood, m.b.v. sedatie.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

23 augustus 2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee