

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Verbetering van de functie van het zachte gehemelte bij schisispatienten door middel van tissue engineering 27-4-2018 - 27-4-2023
1.2	Looptijd van het project	
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Schisis, tissue engineering, spierweefsel, electromyografie, satellietcellen

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- 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)	<p>.Kinderen geboren met een schisis hebben een spleet in de lip, kaak en/of het gehemelte. Deze afwijking komt voor bij ongeveer 1 op de 700 babies. In veel patienten is ook een spleet in het zachte gehemelte aanwezig. Het zachte gehemelte bevat spieren die van belang zijn voor de spraak en het slikken. Op een leeftijd van 1 – 2 jaar wordt de spleet in het gehemelte chirurgisch gesloten zodat de spraak zich normaal kan ontwikkelen. Helaas ontstaat er bij ongeveer 30% van de kinderen littekenweefsel in het zachte gehemelte na de chirurgie. Dit zorgt ervoor dat zachte gehemelte niet optimaal kan functioneren waardoor de spraak afwijkend blijft (nasale klanken). In dit project willen we bij ratten onderzoeken of we littekenvorming in het zachte gehemelte kunnen voorkomen met behulp van tissue engineering. In een eerder project hebben we al gevonden dat er ook in het zachte gehemelte van ratten littekenweefsel ontstaat na chirurgie. In dit vervolproject willen we ook de functie van de spieren in het zachte gehemelte van de rat gaan meten met behulp van electromyografie (EMG). We verwachten dat de spierfunctie, net als bij schisispatienten, verstoord zal zijn. Vervolgens willen we onderzoeken of we de spierfunctie kunnen verbeteren door stamcellen van spierweefsel te implanteren in de chirurgische wond. Uiteindelijk kan dit onderzoek leiden tot een verbetering van de chirurgie bij schisispatienten, waardoor de spraak zich meer normaal kan ontwikkelen.</p>
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	<p>De wetenschappelijke opbrengst van dit project ligt in nieuwe kennis over de genezing van spieren in het hoofd. Daarnaast worden ook nieuwe methoden ontwikkeld om de genezing van spieren te bevorderen met behulp van tissue engineering. Deze methoden kunnen mogelijk ook worden toegepast bij andere spieraandoeningen zoals spierdystrofie en grote spierverwondingen.</p> <p>Het maatschappelijk belang ligt met name in de verbetering van de spraak bij schisispatienten. De afwijkende spraak kan grote consequenties hebben voor de sociale acceptatie van schisispatienten en hun psychologische welbevinden.</p>
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	<p>Voor deze experimenten worden in totaal 242 Wistar ratten van 9 weken oud gebruikt.</p>
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	<p>De chirurgische implantatie van de electrodes en het zendertje enige pijn veroorzaken in de eerste week na de chirurgie.</p>
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	<p>Het verwachte niveau van ongenief is matig (50 ratten) voor de dieren die de implantatie van de elektroden en de zender ondergaan. Het niveau van ongenief voor de dieren die alleen de chirurgische biopsie ondergaan, is licht (192 ratten).</p>

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? Uiteindelijk worden alle ratten gedood. In de eerste serie experimenten worden spieren van de kop gebruikt om spiercellen te kweken. Weefsel van het zachte palatum wordt gebruikt voor de histologische analyse.

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. Voor deze experimenten zijn ratten nodig omdat de histologie en functie van het zachte gehemelte niet op een andere manier onderzocht kan worden. Ook zijn dieren nodig voor de isolatie van spiercellen voor de celkweek en implantatie in de wonden.

4.2 **Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt. Het totaal aantal benodigde dieren wordt gereduceerd door in de celkweekexperimenten al de optimale condities te bepalen voor de vorming van spiervezels. Ook na de histologische in vivo studie worden de beste condities geselecteerd voor de functionele studie. Daardoor kunnen de in vivo experimenten met ratten met een kleiner aantal groepen uitgevoerd worden.

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. We hebben hier gekozen voor de rat omdat we in en eerder project al dit model voor littekenvorming in het zachte gehemelte hebben ontwikkeld. Toen bleek al dat het gehemelte van ratten en muizen erg vergelijkbaar is met dat van mensen. We hebben toen gekozen voor ratten omdat muizen te klein zijn voor de chirurgie. Er bestaan geen andere diersmodellen om littekenvorming in het zachte gehemelte te onderzoeken.

4.4 Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden. De onderzoeker heeft een uitgebreide training gevolgd in microchirurgie in ratten om deze experimenten optimaal uit te kunnen voeren . Tijdens de experimenten krijgen de ratten pijnbestrijding en preventief antibiotica na de chirurgie. Tevens wordt het welzijn van de ratten nauwkeurig geobserveerd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	11 september 2018
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee