



Niet-technische samenvatting 20198884

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Het bestuderen van cellen van de moeder en baby die zich, tijdens en na de zwangerschap, nestelen in het andere individu en daar langdurig blijven. Om hoeveel cellen gaat het, waar gaan ze heen en wat is hun functie?
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Zwangerschap; interactie moeder en baby; cel functie; cel locatie; hoeveelheid cellen; microchimerisme

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 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>Tijdens de zwangerschap verplaatsen cellen zich van de baby naar de moeder en andersom. Deze cellen kunnen zich permanent nestelen in de organen van het lichaam waarin ze terecht komen. De verplaatsende cellen noemen we microchimere cellen (MC-cellen). Microchimerisme is het aanwezig zijn van cellen die van iemand anders afkomstig zijn, in een lichaam.</p> <p>De aanwezigheid van deze cellen in verschillende weefsels kan leiden tot ziektes zoals kanker, auto-immuunziektes, Parkinson en Alzheimer in moeders en (volwassen) kinderen.</p>
---	--

Over MC-cellen bestaan nog veel vragen; waar ze vandaan komen, van welk celtype ze zijn, hoe ze bepalen naar welke organen ze gaan, hoe ze het immuunsysteem ontwijken en of ze een functie hebben. Voor onderzoek naar MC-cellen bestaan echter nog geen goede diermodellen. De eerste en belangrijkste doelstelling van dit project is de ontwikkeling van een nieuw diermodel, waarmee de bovengenoemde vragen kunnen worden beantwoord.

Het onderzoek bestaat uit drie onderdelen:

1. normale fok,
2. embryotransplantatie,
3. verwisselen van nestjes (cross-fostering).

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

Met deze aanvraag willen we een betrouwbaar diermodel ontwikkelen en tegelijkertijd bepaalde eigenschappen van MC-cellen onderzoeken. Het onderzoek zal naar verwachting een grote hoeveelheid basale gegevens opleveren voor toekomstige studies die gericht zijn op gezondheid van de mens.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Van minimaal 2358 tot maximaal 7794 muizen.

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

Het grootste deel van de dieren (~85%) zal worden opgeofferd (gedood) zonder dat ze zijn blootgesteld aan andere procedures/experimenten. Het offeren gebeurt onder narcose voor 77% van de dieren, en met behulp van CO₂ inhalatie (zonder narcose) in 23% van de dieren; het toedienen van beide veroorzaakt een korte periode van mild ongerief.

Ongeveer 8% van de dieren zal een embryotransplantatie ondergaan onder narcose. Ook hier geldt dat het toedienen van de narcose mild ongerief veroorzaakt.

Ongeveer 6% van alle dieren zal de cross-fostering procedure ondergaan, waarbij nestjes verwisselt worden (cross-fostering). Dit levert stress op en mild ongerief.

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

Het grootste deel van de dieren (~85%) zal alleen opgeofferd worden (terminale procedure). De embryotransplantatie (~8%) en cross-fostering (~6%) procedure schatten we in op licht ongerief, waarbij we het aantal dieren zo laag mogelijk hebben gehouden.

Het cumulatieve ongerief schatten we op terminaal voor ongeveer 85% van de dieren, mild in 15% van de dieren, en matig voor <0.1% (de mannetjes dieren die een operatie ondergaan om gecastreerd te worden voor tijdens het embryo-transfer onderdeel).

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Alle dieren worden opgeofferd aan het einde van het experiment, dit is nodig omdat we de MC-cellen willen bestuderen uit bijna alle organen en dit kan alleen na ontleding.



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.

Microchimerisme is het fenomeen waarbij cellen van de moeder naar de foetus verplaatsen (en andersom). Dit is afhankelijk van de aanwezigheid van de placenta (moederkoek), die alleen aanwezig is in zoogdieren. Tot zover is het nog niet bekend of microchimerisme ook voorkomt in dieren zonder een placenta. Bovendien is er geen goed dierproef vrij alternatief om de lichamelijke effecten van microchimerisme te bestuderen. Om deze reden kan het op dit moment alleen bestudeerd worden in zoogdieren, waarvan de muis het beste model is van menselijke zwangerschap, omdat de muis placenta voor een groot deel functioneert zoals de menselijke placenta.

4.2 **Vermindering**

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

De huidige kennis over microchimerisme stemt van studies die veelal lage gevoeligheid hadden en verschillende technieken gebruikten. Een van de primaire doelen van deze studie is de generatie van basale en accurate informatie op het gebied van microchimerisme, zodat toekomstige studies dit fenomeen specifiek kunnen onderzoeken, met efficiënter gebruik van de proefdieren in vergelijking met traditionelere studies. Voor vermindering van proefdiergebruik hebben we gekozen om een kleine pilot (oefen experiment) uit te voeren voor elke studie, waarbij de studie alleen gestart zal worden als de pilot succesvol is. Om nummers nog verder te reduceren hebben we een speciaal nieuw diermodel toegevoegd. Mochten we dit diermodel succesvol kunnen gebruiken, dan gaat een deel van de experimenten niet door (dan zullen maar maximaal 4530 dieren gebruikt worden, in plaats van maximaal 7794, mochten alle experimenten uitgevoerd worden).

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 wordt veel gebruikt als standaard diermodel voor het bestuderen van zwangerschap, omdat zwangerschap in de muis veel karakteristieken deelt met humane zwangerschap, er veel bekend is over de muis zwangerschap (genetica, fysiologie, ontwikkeling) en er goede bestaande technieken aanwezig zijn. We willen met een nieuw, speciaal diermodel proberen om in éénzelfde zwangerschap naar microchimerisme in beide moeder en foetus te kijken. Met dit model kan dit via normale fok, wat ten opzichte van bijvoorbeeld operaties of embryo transplantatie van foetussen naar een andere moeder minder/geen ongerief teweeg brengt.

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

Het overgrote deel van de dieren (~85%) zal alleen ongerief ervaren tijdens het toedienen van de anesthesie voor de terminatie, en zullen daarvoor geen procedures ondergaan. Alle dieren zullen worden gehuisvest met andere dieren. Zwangere moeders zullen de laatste paar dagen van de zwangerschap alleen gehuisvest worden, voor pup identificatie. Moeders in het cross-fostering experiment zullen worden gehuisvest met de moeder van wie ze de pups ontvangen, nest materiaal zal worden uitgewisseld en de moeders en pups zullen zo kort mogelijk van elkaar gescheiden worden, om stres en afstoting te voorkomen. Embryo transfer zal alleen plaatsvinden onder anesthesie, en worden uitgevoerd door een ervaren medewerker.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	04-05-2020
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Geen