



Verlag BV-Themadag transgenen

5 april 2012 in het ErasmusMC te Rotterdam, door Karin van den Oever, namens de commissie themadagen

Met als ondertitel 'Mouse next top model' is er in april wederom een Themadag transgenen gehouden door de Biotechnische Vereniging. Dit keer was het ErasmusMC zo vriendelijk om de Commissie Themadagen en de deelnemers te ontvangen.

De dag begon met een welkomstwoord van Martje Fentener van Vlissingen, directeur van het Erasmus Dierexperimenteel Centrum.

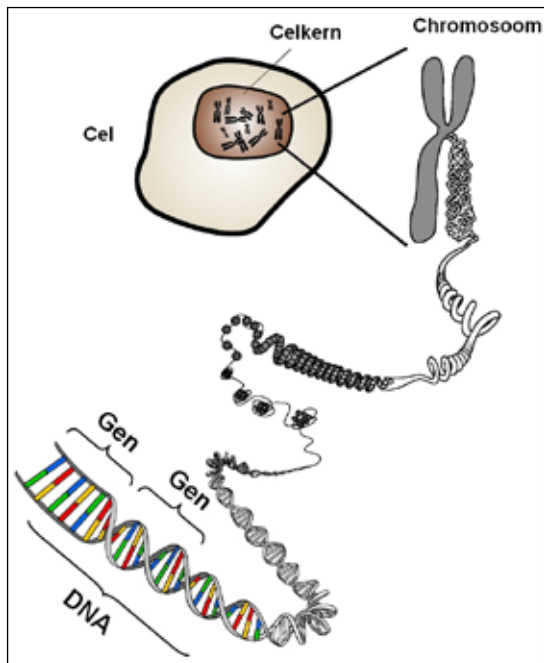
Na een korte inleiding volgde de eerste lezing, gegeven door Marian van Roon met als onderwerp 'Designer mice: overzicht van modellen'. Om erfelijke afwijkingen of ziekten te kunnen bestuderen en eventueel een therapie te ontwikkelen wordt vaak gebruik gemaakt van diersmodellen waarin dezelfde DNA-verandering (genetische modificatie) aanwezig is als bij de menselijke patiënt. Veranderingen die de functie van een gen beïnvloeden kunnen bestudeerd worden door het gen in een diersmodel te verwijderen of te inactiveren, of door het gen van interesse te vervangen door een gen met een specifieke verandering. Van diverse modellen werd uitgelegd hoe met behulp van genetische modificatie de diverse DNA-veranderingen gerealiseerd kunnen worden.

Daarna werd het stokje overgenomen door Alex Maas met het onderwerp 'Hoe worden transgenen/knock-outs gemaakt'. Transgene muismodellen worden gebruikt om in vivo de rol van specifieke genen die onder andere betrokken zijn bij ontwikkeling, fysiologie, erfelijke humane en dierlijke ziekten te onderzoeken. Ze spelen een belangrijke rol in het ontwikkelen van medicijnen. Bijna alle erfelijke veranderingen in het muizen genoom kunnen geïntroduceerd worden door middel van oöcyt-injectie van gezuiverd DNA of blastocyst-injectie van genetisch gemodificeerde ES-cellen. De uitvoering en voor- en nadelen van beide technieken werden besproken.

De volgende presentatie werd gehouden door Stephen Hillen, directeur of operations kleine dieren bij Harlan met het onderwerp 'Aandachtspunten bij het fokken van transgene dieren (ratten en muizen)'.

Transgenese kan de fysiologie van een organisme beïnvloeden. Transgenese kan bijvoorbeeld de productiviteit, vruchtbaarheid, ziekte-gevoeligheid en levensduur negatief beïnvloeden.

Hiermee moet rekening gehouden worden als er een fok wordt opgezet met transgene dieren, »



omdat de fok gepaard zou kunnen gaan met ongerief en er wellicht meer dieren (en geld) nodig zijn dan bij een wildtype fok.

Het aantal dieren dat nodig is wordt verder in grote mate bepaald door het aantal transgenen dat men in een dier wil hebben en het type fokschema. Zo levert een homozygote x homozygote fok nakomelingen waarbij 100% drager is van een dubbele kopie van het transgen. Bij een heterozygote x heterozygote fok is dat maar bij 25% van het aantal nakomelingen het geval. Een heterozygote x wildtype levert 50% wildtype dieren en 50% nakomelingen die een enkele kopie van het transgen hebben.

Het opstellen van een fokschema kan helpen om zo snel en efficiënt mogelijk het gewenste doel te bereiken en geeft inzicht in hoeveel dieren en tijd er minimaal nodig is om dat doel te bereiken.

De laatste spreker van de dag was Nanda van Eeken met als onderwerp 'Saneren van transgene muizenlijnen'.

Door saneren kunnen er dieren verkregen worden met een acceptabele microbiologische status. Ziekte en sterfte bij proefdieren, beïnvloeding van resultaten van experimenten, import van transgene lijnen uit andere instituten of aanwezigheid van zoönose kunnen redenen zijn om te gaan saneren.

Saneren kan door middel van embryotransplantatie en hysterectomie. Beide methoden werden uitgelegd aan de hand van foto's en filmpjes. Uit de resultaten bleek dat saneren middels embryo-transplantatie een zeer betrouwbare methode is om muizen op te schonen naar een SPF-status.

Zoals gebruikelijk werden de deelnemers na de gezamenlijke lunch voor het middagprogramma in groepen opgedeeld.

Marian van Roon behandelde de muis gen- en stamnamenclatuur (naamgeving) volgens de internationale regels van de naamgeving. Bij een juiste naamgeving is de achtergrond, aanwezige modificatie en herkomst van een muizenlijn te achterhalen.

Zo wordt een muizengenen geschreven in schuine letters, de eerste letter als hoofdletter en worden eiwitten in hoofdletters en recht geschreven (bv Apc en APC (activated protein C)).

Het aantal terugkruisingen op een wildtype achtergrond wordt aangeduid met een N, gevolgd door een getal. Een code van een tot vier letters (eerste hoofdletter, rest kleine letters) staat voor het instituut, laboratorium of onderzoeker die de lijn gegenereerd of in bewaring heeft (bv J staat voor Jackson laboratorium).

Via een aantal andere regels kan daarnaast onder andere achterhaald worden om welk allel het gaat en of deze recessief of dominant is, wordt er onderscheid gemaakt tussen een inbred-lijn, F1- en F2-hybriden en congene stammen, of de mutatie spontaan, chemisch of door straling is ontstaan of een targeted mutatie of een transgene lijn. Omdat hierdoor namen ontstaan die op de werkvloer niet handig zijn en gevoelig voor overschrijffouten (bv C57BL/6-Tg(CAG-EGFP)10sb/J), wordt er op de werkvloer vaak een triviale naam gebruikt. Voor meer informatie zie <http://jaxmice.jax.org/support/nomenclature/tutorial.html>

Verder was er tijd gereserveerd voor een ethische discussie, geleid door Marianne Kuil, waarbij de vraag 'wanneer worden de intrinsieke waarde en integriteit van een dier aangetast' centraal stond.

Door genetische manipulatie en het creëren van transgene dieren kan de fysiologie van een dier veranderen. Is een muis die genetisch gemodificeerd is nog een muis zoals die behoort te zijn? Zolang de (uiterlijke) kenmerken van de muis niet of weinig veranderen was de groep grotendeels van mening dat de intrinsieke waarde van het dier wordt behouden. Maar wat als een dier door genetische manipulatie een verandering in gedrag vertoont en/of er anders uit gaan zien, wordt dan wel de intrinsieke waarde aangetast? En de integriteit? En waar ligt de grens? Een boeiend onderwerp waarover de meningen verschilden, maar het was goed om daar eens bij stil te staan.

Het derde onderdeel was een film getoond door Alex Maas over het onderwerp 'Muis cryopreservatie'. Hierin werd uitgelegd waarom cryopreservatie wordt gedaan en hoe.

Uiteraard werd de dag afgesloten met een gezellige borrel. De commissie heeft positieve feedback ontvangen en we zijn er blij mee dat de Themadagen altijd goed bezocht worden. Wel zijn we voortdurend op zoek naar bedrijven/instituten die het leuk vinden om als gastheer op te treden. Hierdoor kunnen we de kosten voor een themadag laag houden en kunnen onze deelnemers ook een kijkje achter de schermen nemen bij een collega-instituut. Mocht een bedrijf/instituut geïnteresseerd zijn om een Themadag op locatie te laten plaats vinden, dan horen we dat graag. Ook zijn ideeën voor onderwerpen voor een Themadag natuurlijk altijd welkom! Mail naar themadag@biotechnischevereniging.nl.

Houd onze nieuwe website in de gaten voor de komende Themadag! www.biotechnischevereniging.nl



Termen/definities

Genoom = het geheel van erfelijke informatie in een cel

DNA = molecuul waarin alle erfelijke informatie is vastgelegd.

Gen = een stukje afgebakend DNA dat de informatie bevat voor de vorming van een bepaald eiwit.

Oöcyt = eicel

Blastocyst = structuur die vroeg in de embryonale ontwikkelingsfase gevormd wordt

ES-cellen = embryonale stamcellen

In vivo = in het levende organisme

Zoönose = een infectieziekte die kan worden overgedragen van dieren op mensen.

Allel = verschillende vormen van een gen

Recessief/dominant allel = Veel eigenschappen worden bepaald door één genenpaar. Elk gen in een paar kan een dominante of een recessieve invloed hebben. Een dominant gen onderdrukt de invloed van een recessief gen, zodat een dominant gen de dominante eigenschap oplevert en een recessieve eigenschap alleen optreedt als het dominante gen ontbreekt.

«