

## Intermediair 2-11-06

### Zieke laboratoriummuizen op bestelling

Enkele overheidsinstituten zijn samen meer dan honderdduizend nieuwe laboratoriummuizen met een ingebouwd gebrek aan het maken. Onderzoekers kunnen ze straks als ingevroren embryo's bestellen. Maar er is veel kritiek. 'De meeste muizen zullen nooit worden gebruikt.'



Catalogus doorstruinen, klik op de computermuis en hup, de bestelling is geregeld: tien obesitasmuizen, tien borstkankermuizen, acht muizen met angststoornissen en zes die alzheimer ontwikkelen. Binnen een maand levert de postbode de ingevroren embryo's van deze muizen bij uw laboratorium af.

Het klinkt als een futuristische nachtmerrie, maar is de werkelijkheid. Een paar overheden hebben de afgelopen maanden tientallen miljoenen euro's uitgetrokken voor het maken van meer dan 140 duizend nieuwe typen laboratoriummuizen. Deze hebben allemaal een ingebouwde genetische afwijking, waardoor ze een ziekte als obesitas of diabetes zullen ontwikkelen. De embryo's van deze muizen worden ingevroren, waarna medisch onderzoekers ze straks online kunnen bestellen. De plannen van de Fudan Universiteit in Shanghai zijn het meest ambitieus. De Chinezen willen honderdduizend muizentypen maken met een verschillend ziekteverloop. Tienduizenden kooitjes heeft de universiteit hiervoor nodig, plus een gebouw met enorme diepvriesinstallaties. Geneticus Xiaohui Wu heeft er al 12,5 miljoen dollar van de Chinese overheid voor gekregen, schreef hij in Science van 30 juni. Amerika heeft deze zomer 50 miljoen dollar uitgetrokken voor 40 duizend nieuwe muizentypen en de EU financiert 24 duizend nieuwe muizentypen, die nu worden gemaakt door het Engelse Sanger Institute en het Duitse Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit GSF. Ook Canada heeft nieuwe muizentypen in de pijplijn.

### Inefficiënte muizenproductie

De muizen die gemaakt worden zijn zogeheten knock-outs. Dat zijn proefdieren bij wie een of meerdere genen, stukjes erfelijk materiaal, zijn uitgeschakeld. Daarvan kunnen onderzoekers veel leren. Stel: een knock-out met een uitgeschakeld gen A blijkt extreem angstig. Dat zou erop kunnen wijzen dat een fout in gen A bij de mens wel eens een van de oorzaken zou kunnen zijn van angststoornissen. Want mens en muis delen zo'n 25 duizend genen. Om systematisch de rol van elk gen in de mens te achterhalen, zo is het idee, zijn ten minste 100 duizend verschillende knock-outs nodig. Want veel ziektes worden veroorzaakt door meerdere defecte genen tegelijk. Knock-outs zijn niet nieuw: het medisch onderzoek is er al jaren zwaar afhankelijk van. Maar erg efficiënt gaan laboratoria nog niet met deze muizen om. Vaak maken ze hun eigen knock-outs, omdat ze niet weten dat anderen diezelfde muizen ook al hebben gemaakt. Dat is zonde, want het maken van een nieuw type laboratoriummuis kost tienduizenden euro's en honderden muizenlevens.

En als muizen al worden uitgewisseld, gaat dat vaak niet goed. De leverancier van de gevraagde muizen stelt bijvoorbeeld onredelijke eisen, zoals een co-auteurschap van de hele groep bij elke publicatie.

Het centraal opslaan van de knock-outs naar schatting hebben laboratoria al zo'n 11 duizend typen gemaakt is tot nu toe lastig gebleken. Eind jaren negentig heeft een aantal overheidsinstituten bevriende laboratoria wel gevraagd hun zieke muizen op te sturen. Maar deze muizenjacht leverde bedroevend weinig op. Van de vierduizend knock-outs waarover is

gepubliceerd, zo ontdekte de National Institutes of Health (NIH) in de VS, zitten er minder dan duizend in een publieke opslagruimte. Het opkweken en jarenlang levend houden van muizenfamilies kost veel tijd en geld. En lang niet alle laboratoria hebben daar de middelen voor. Centrale, publieke opslagplaatsen waar men de muizen goedkoop kan bestellen, zouden dus een uitkomst bieden.

### **Type knock-out**

Maar is het maken en invriezen van 140 duizend nieuwe muizentypen daarvoor ook de beste strategie? Nee, vinden critici. 'De initiatiefnemers hebben zich te veel laten leiden door de waan van de dag', oordeelt Anton Berns. Hij is directeur van het Nederlands Kanker Instituut (NKI) in Amsterdam, een grootverbruiker van knock-outs. Berns heeft zelf meegewerkt aan het opzetten van centrale muizenlaboratoria in Europa. Maar in de lijn die overheden nu volgen, kan hij zich niet vinden. De meeste muizen, zo vreest hij, zullen nooit worden gebruikt. Daarbij doelt hij op het type knock-out dat men nu aan het maken is.

De Chinezen, Duitsers en Amerikanen schakelen de muizengenen willekeurig uit. Pas achteraf leren biochemische analyses welk gen de klos was. Die methode is wel erg grof: een deel van de knock-outs zal niet eens levensvatbaar zijn, omdat de muis niet zonder het uitgeschakelde gen kan. De Engelsen en Canadezen schakelen gerichter een gen uit. Ze regelen het zelfs zo dat de onderzoeker dit specifieke gen op elk gewenst moment en op elke gewenste plek bijvoorbeeld alleen in het borstweefsel of in de hersenen kan uitschakelen. De onderzoeker hoeft daarvoor de muis alleen een chemisch stofje toe te dienen.

### **Muizen op maat**

Maar ook de Engelse en Canadese muizen zullen waarschijnlijk geen antwoord kunnen geven op de onderzoeksvragen van het Nederlands Kanker Instituut, zo verwacht Berns. De genetische fouten bij kankerpatiënten zitten vaak op een heel specifieke plaats in een gen. En het NKI wil muizen waarbij onderzoekers de genen niet alleen op elk gewenst moment kunnen uitschakelen, maar ook weer kunnen inschakelen. Voor het maken van zulke preciezere knock-outs bestaan al technieken, maar die worden niet bij dit initiatief gebruikt. Berns: 'Men had beter knock-out-faciliteiten kunnen opzetten waar muizen op maat worden gemaakt. Sommige bedrijven leveren die diensten al.' Merel Ritskes-Hoitinga, hoogleraar proefdierkunde aan de Radboud Universiteit Nijmegen, is het daarmee eens. En nog liever ziet zij dat onderzoekers eerst nog eens goed de bestaande knock-out-muizen toegankelijk maken en onderzoeken. 'Laboratoria kunnen nooit van al die nieuwe muizentypen de eigenschappen goed bestuderen.' En dat is wel van essentieel belang om betrouwbare uitkomsten te krijgen. Stel een type laboratoriummuis is extra gevoelig voor een tekort aan een bepaalde voedingsstof, of voor dominante soortgenoten in zijn kooitje. Als onderzoekers dit niet weten, kunnen ze zijn afwijkend gedrag ten onrechte aan het uitgeschakelde gen wijten.

### **Muizen leren kennen**

Een Deense promovendus van Ritskes-Hoitinga interviewde tientallen medisch onderzoekers over hun genetisch veranderde muizen. Het bleek dat ze onvoldoende toekwamen aan het leren kennen van hun transgene muizen. Wat niet verwonderlijk is, vindt ze. 'Onderzoekers staan onder hoge druk. Ze moeten snel publiceren en nieuwe fondsen binnenhalen. Dan is het lastig om meer te bestuderen dan alleen de ziektes waar ze in geïnteresseerd zijn. Hiervoor kunnen natuurlijk ook gespecialiseerde diervverzorgers worden ingezet, of bedrijven. Maar daar moet dan ook geld voor zijn.'

Ritskes-Hoitinga wil proefdiergebruikers op een andere manier ondersteunen, namelijk met een nieuw service-instituut in Nijmegen. Onderzoekers krijgen hier antwoord op vragen als: 'Is deze muis al ergens te verkrijgen?' En: 'Kan ik statistisch ook toe met minder muizen?' Het uitgangspunt van dit Nijmeegs initiatief is: meer wetenschappelijk inzicht met minder proefdieren.

In Science wijzen critici erop dat het opzetten van een centrale publieke opslagruimte nauwe samenwerking tussen de elkaar beconcurrerende overheidsinstellingen vraagt. Zijn ze daartoe wel in

staat? Verder is het invriezen van embryo's helemaal niet zo gemakkelijk. Het NKI vriest ook muizencellen in, vertelt Berns. Maar over de technieken hiervoor is het instituut nog lang niet tevreden. Voor voldoende embryo's is nog steeds een tijdvretende fok nodig van vele honderden muizen. 'Ik denk dat de initiatiefnemers zich zo'n publieke opslagruimte te rooskleurig voorstellen.' Berns ziet evenwel ook goede kanten aan het initiatief. Het gezamenlijke streven naar toegankelijke, centrale muizenlaboratoria juicht hij toe. En het opsturen van ingevroren materiaal in plaats van levende muizen, vermindert zowel het dierenleed als de kans op infectie. 'We kunnen natuurlijk eerst nog een paar jaar praten over hoe het dan wel moet', zegt Berns. 'Maar instituten kunnen ook al lerende bijstellen. Zo is het bij het ontrafelen van het menselijke genoom ook gegaan.'

*Door Marianne Heselmans / woensdag 1 november 2006*