

ZEBRAFISH:

an animal model in biomedical research

Marcel Wijnands

TNO Triskelion, Zeist

Op 23 en 24 mei 2013 bezocht ik een internationale workshop met bovenstaande titel in Londen. De locatie was het King's College en het werd georganiseerd door de Fondazione Guido Bernardini, een Italiaanse stichting die zich tot doel heeft gesteld kennis over alle denkbare aspecten van dierproeven en proefdieren te verspreiden. Deze keer was de bijeenkomst geheel gericht op de zebravis.

Een goed model

De zebravis (*Danio rerio*) geniet de laatste jaren veel belangstelling als 'alternatief' proefdier. Het heeft een aantal voordelen ten opzichte van zoogdieren. Om er een paar te noemen: ze zijn veel goedkoper, je kunt er heel veel huisvesten op een klein oppervlak, de eitjes komen al binnen 3 dagen uit en de larven zijn doorzichtig zodat je bij het levende diertje het inwendige kan observeren en vervolgen in de tijd. Het genoom is inmiddels volledig opgehelderd en - ook al zou je dat niet zeggen - er is opmerkelijk veel genetische overeenkomst tussen de zebravis en de mens. Het lijkt dus een goed model te zijn om testen op uit te voeren met een goede voorspellende waarde. Want daar blijft men altijd naar op zoek: een test waarvan de resultaten zijn te extrapoleren naar de situatie bij de mens. Voor sommige parameters lijkt de voorspellende waarde van testen in zebravissen beter te zijn dan die in ratten. Door genetische modificatie zijn er al vele ziektemodellen ontwikkeld. De belangstelling voor de zebravis wordt bevestigd door het feit dat er al een commercieel fokbedrijf met enkele duizenden aquaria van kan bestaan.

Ook bij vissen kooiverrijking

Er is behoefte aan standaardisatie van huisvesting en verzorging, want alleen als die randvoorwaarden vergelijkbaar zijn wordt het mogelijk om datasets en resultaten van onderzoek te vergelijken waardoor uiteindelijk minder experimenten nodig zijn. Zo zoekt men nog steeds naar de 'ideale' visdichtheid. Zowel te veel als te weinig vissen per aquarium kan tot stress leiden. Het beste aantal ligt waarschijnlijk tussen de 5 en 12 per liter.

Ook bij vissen wordt gesproken over kooiverrijking. Een vis voelt zich waarschijnlijk prettiger in een bak met planten waar hij af en toe kan jagen op levend voer dan in een kale bak met vlokvvoer. Hierbij zoekt men uiteraard naar een goede balans tussen welzijn en kosten. Uit »



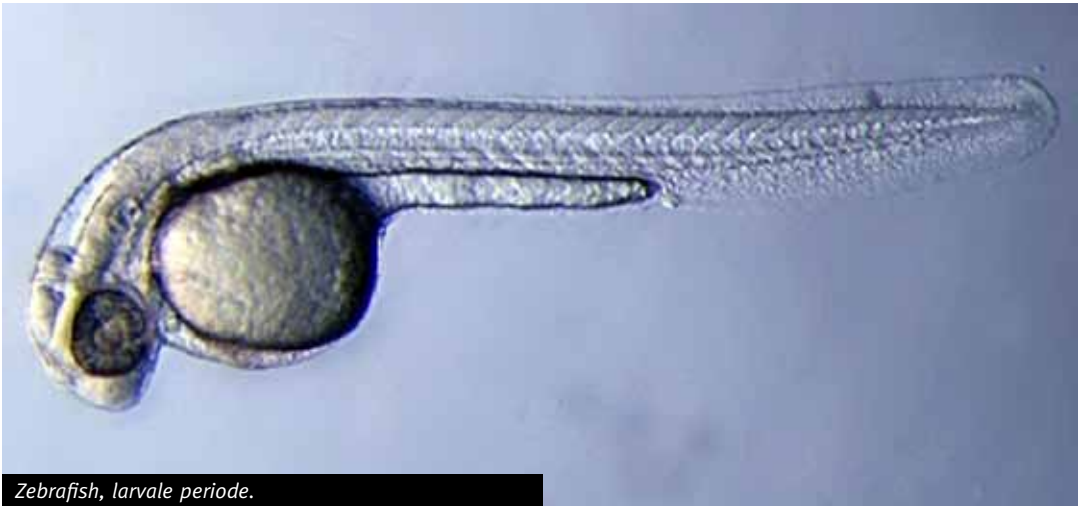
Zebravisjes.

preferentietesten kwam een voorkeur voor kooiverrijking er duidelijk uit. Bijvoorbeeld: vissen verblijven liever in een bak met gravel op de bodem dan in een kale bak. Grappig is dat een foto van gravel onder de bak bijna even goed werkt als echte gravel in de bak. Waarschijnlijk gaat het daarbij om het feit dat een zebravis tegen een achtergrond van gravel minder opvalt voor predatoren.

Via de eieren kunnen infecties worden overgebracht

Voor het fokken werd een systeem gedemonstreerd waarbij een schuine gasbodem in de bak werd geplaatst. De dieren paren terwijl ze tegen het gas opzwemmen, waarna de vrouwtjes al snel de eitjes leggen die dan door het gas naar de bodem zakken.

Alle aspecten rond de zebravis zijn interessant, maar omdat ik als dierenarts verantwoordelijk ben voor de gezondheidsbewaking van de dieren in mijn instituut had ik extra interesse voor dat onderwerp. Zo is het belangrijk om te weten dat via de eieren infecties kunnen worden overgebracht. De eieren worden wel met een chlooroplossing gedesinfecteerd, maar dat reikt niet verder dan de oppervlakte. *Pseudoloma neurophila*, een microsporidium (een eencellige parasiet, nauw verwant aan schimmels), is een voorbeeld van een ziekteverwekker (verminderde kweek en groei) die in het ei zit en met chloor niet kan worden bestreden. Een andere belangrijke boosdoener is *Mycobacterium (vis-tbc)*. Het is belangrijk om te weten dat deze algemeen voorkomt en dat het een illusie is te denken dat je een kolonie vrij zou kunnen krijgen. Essentieel is te weten om welk variant het gaat. *M. marinum* en *M. haemophilum* zijn 'killing for fish', die wil je echt niet hebben. Bovendien is de eerste een zoönose, maar een besmetting van de mens verloopt doorgaans symptomloos. *M. chelonae*, -fortuitum, -peregrinum en -abscessis komen vaak voor, maar vormen zelden een probleem bij vis of mens (mits niet immunodeficiënt). Het histopathologisch beeld is niet specifiek genoeg; om te achterhalen welke *Mycobacterium* in het spel is moet PCR (polymerase chain reaction) worden uitgevoerd. Voor het onderzoek kunnen sentinels gebruikt worden die bij voorkeur in het 'vuilste' water zitten, dus vlak voor de filterinstallatie. Er is nog geen internationale consensus over de micro-organismen die in een zebraviskolonie ongewenst dan wel acceptabel zijn.



Zebrafish, larvale periode.

Tenslotte: er worden ook discussies gevoerd over humane eindpunten bij vissen. In de literatuur zijn al wat suggesties te vinden maar dit is nog niet helemaal uitgekristalliseerd. Dr. Lynne Sneddon heeft interessant onderzoek gedaan naar welzijnsaspecten bij vissen in het algemeen. Op internet zijn diverse artikelen en links te vinden.

De zebravis is een veelbelovend model, maar er is nog veel onderzoek nodig om de kennis over dit dier verder uit te bouwen. In het toxiciteitsonderzoek is er mogelijk een belangrijke rol weggelegd voor snelle screenings van grote hoeveelheden kandidaatproducten. Maar de vervanging van zoogdieren door de zebravis in toxiciteitsstudies zal waarschijnlijk een zo lang validatietraject vergen dat de meesten van ons dat niet meer zullen meemaken.



Tomography van een Zebrafish.

«