



## Niet-technische samenvatting 20171564

### 1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project Onderzoek naar kenmerken en mechanismen van neurodegeneratie in knaagdiermodellen
- 1.2 Looptijd van het project 5 jaar
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) Neurodegeneratie, Veroudering, Diermodellen

### 2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project. X Fundamenteel onderzoek
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- Translationeel of toegepast onderzoek
  - Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
  - Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
  - 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) Neurodegeneratie is een proces waarbij de functies van het centraal zenuwstelsel langzaam achteruitgaan als gevolg van het doodgaan van belangrijke cellen, de neuronen. Afhankelijk van de plaats waar de neuronen doodgaan ontstaan verschillende symptomen, zoals dementie (achteruitgang van leren, geheugen, denken) bij verlies van neuronen in de hersenen, of juist uitval van motorische functies bij verlies van neuronen in het ruggenmerg. Voorbeelden van neurodegeneratieve ziekten zijn Alzheimer, Parkinson, Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), en Huntington. Ondanks dat de symptomen van deze ziekten sterk uiteenlopen, blijken de onderliggende

ziektemechanismen deels te overlappen. Ontstekingsreacties rondom neuronen, en verkeerde opbouw en afbraak van eiwitten in neuronen blijken bij meerdere neurodegeneratieve ziekten een centrale rol te spelen. Daarnaast draagt veroudering bij aan het ontstaan van deze ziekten, naar mate mensen ouder worden neemt de kans op neurodegeneratieve ziekten toe. Alleen al met betrekking tot dementie telt Nederland op dit moment ruim 260.000 patiënten, en met de huidige vergrijzing zal het aantal mensen dat leidt aan neurodegeneratieve ziekten alleen maar toenemen.

Neurodegeneratie is een progressief proces, als het eenmaal begonnen is neemt de schade aan het centraal zenuwstelsel alleen maar toe. Helaas worden neurodegeneratieve ziekten op dit moment pas in een zeer laat stadium herkend, als verregaande onomkeerbare schade is aangedaan. Het doel van dit langlopende project is het uiteenrafelen van de mechanismen die neurodegeneratie in gang zetten en voortstuwen.

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Er zijn talloze moleculaire, cellulaire en fysiologische processen betrokken bij neurodegeneratie, en het is niet duidelijk welke de oorzaak en welke een gevolg zijn. Deze processen gaan we onderzoeken in diermodellen. Het wetenschappelijke belang van dit project is dat de progressie van neurodegeneratie in deze modellen op de voet gevolgd kan worden, en er daarom ontrafeld kan worden welke cascade van processen uiteindelijk tot neurodegeneratie leidt. Het maatschappelijk belang is, dat deze kennis kan bijdragen aan het ontwikkelen van diagnostische methoden om neurodegeneratie in een vroeg stadium te detecteren, en het ontwikkelen van behandelingen die neurodegeneratie voorkomen of stopzetten.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- Voor dit onderzoek gebruiken wij muizen en ratten. In muizen en ratten is het mogelijk om via genetische mutaties of via een operatie neurodegeneratie op gang te brengen. In totaal verwachten wij in de komende 5 jaar 3520 knaagdieren (3218 muizen en 302 ratten) te gebruiken voor het identificeren van biomarkers en het ontrafelen van neurodegeneratieve processen. Dit is gebaseerd op de verwachting dat wij in die periode maximaal 25 diermodellen gaan onderzoeken.
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- Er zijn drie belastende ingrepen die een effect hebben op het welzijn van de dieren. Ten eerste ondergaat een deel van de dieren een operatie voor het toedienen van stoffen in de hersenen, om neurodegeneratie op te wekken. Deze operaties worden uitgevoerd onder passende anesthesie en pijnstilling, en waar nodig met nazorg voor het dier tijdens het herstel. Ten tweede zal een deel van de dieren als gevolg van het opwekken van neurodegeneratieve processen ongerief ondervinden, zoals achteruitgang in motor functie en epilepsie. Ten derde zal voor het vaststellen van geheugencapaciteiten een reeks aan gedragstesten worden uitgevoerd, onder andere door gebruik te maken van negatieve (angst voor bijvoorbeeld water) en positieve prikkels (beloning met voedsel).
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
- Het ingeschatte ongerief door zowel de operaties als de gedragstesten is matig. Ongeveer 5% van de dieren in dit project heeft kans om vroegtijdig te overlijden als gevolg van een epileptische aanval door het induceren van neurodegeneratie, wat wordt ingeschaald als matig ongerief. Echter, omdat niet uit te sluiten is dat een dier voorafgaand aan de fatale aanval vaker onopgemerkte aanvallen heeft (iets wat in de mens geassocieerd kan zijn met onder andere hoofdpijn), schalen we het ongerief in op ernstig. Over het totaal aangevraagde aantal dieren berekend zal 82% van de dieren naar verwachting matig ongerief ondergaan, een deel licht (13%) en een deel ernstig (5%).
- 3.6 Wat is de bestemming
- Na afloop van de experimenten worden de dieren op humane wijze gedood

van de dieren na afloop? en weefsels gebruikt voor analyses.

## 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.

Neurodegeneratie is het gevolg van een interactie van talloze processen op moleculair, cellulair en fysiologisch niveau in een intact organisme. Voorafgaand aan de dierproeven in dit project zal het onderzoek aan deze processen plaats hebben gevonden in celkweek. Echter, voor een goed begrip van neuropathologie en achteruitgang van het geheugen, is een complex biologisch systeem waarin interactie tussen de hersenen en verschillende cellen/organen plaatsvindt essentieel. Dit kan op dit moment alleen bereikt worden door het gebruik van dieren.

### 4.2 Vermindering

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

Vermindering wordt in deze projectaanvraag onder andere bereikt door de relevante gedragstesten in een optimale volgorde uit te voeren, waardoor één experimentele groep voor meerdere testen kan worden gebruikt en het aantal proefgroepen wordt geminimaliseerd. Daarnaast worden betrokkenen zo goed mogelijk getraind en zijn procedures geoptimaliseerd en gestandaardiseerd, waardoor experimenten met een zo laag mogelijke variatie en uitval worden uitgevoerd. Hierdoor kunnen groeps groottes die nodig zijn voor overtuigende (statistisch onderbouwde) resultaten zoveel mogelijk worden gereduceerd. Een belangrijke methode om het aantal dieren te verminderen is het gebruik van een statistische methode (power analyse) op eerder uitgevoerde experimenten, waardoor de groeps groottes voor nieuwe experimenten op voorhand precies goed gekozen kunnen 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.

Voor dit onderzoek gebruiken wij muizen en ratten, omdat deze de meest gebruikte en geaccepteerde modelorganismen zijn waarin het mogelijk is om neurodegeneratie na te bootsen. In het bijzonder ook het effect op cognitieve en motorische achteruitgang. Vertaling van data verkregen met de gekozen knaagdiermodellen in deze projectaanvraag naar neurodegeneratie in de mens is beter dan door gebruik te maken van niet gewerkte modelorganismen vanwege de genetische en fysiologische overeenkomsten tussen knaagdier en mens.

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

Adequate anesthesie en pijnbestrijding rondom de operatie moeten de gevolgen van de chirurgische ingreep minimaliseren. De gebruikelijke dagelijkse welzijnscontrole van de dieren zal volgens een vast protocol geïntensiveerd worden na specifieke handelingen en bij toegenomen leeftijd om nadelige effecten van neurodegeneratie in een vroeg stadium op te sporen en verdere gevolgen voor het welzijn van dieren te beperken. Experimentele handelingen worden uitgevoerd door gekwalificeerde en goed getrainde betrokkenen.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	22 mei 2017
Beoordeling achteraf	Ja
Andere opmerkingen	Nee