



Niet-technische samenvatting 20173925

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Onderzoek naar de rol van astrocyten in water- en zouthuishouding in het brein
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Hersenen, zwelling, astrocyten, volume regulatie

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>Onze hersenen zijn veilig omsloten door een harde schedel. Hoewel dit de hersenen beschermt tegen beschadiging van buitenaf, zorgt het er ook voor dat de hersenen niet de mogelijkheid hebben om uit te zetten: zwellen van het brein leidt al snel tot ernstige hersenbeschadiging of zelfs de dood. Stervormige cellen in het brein, zogenaamde astrocyten, spelen een cruciale rol in het reguleren van het volume van het brein door de balans van water en zouten te controleren. Dit is vooral belangrijk tijdens hersenactiviteit, wanneer de concentratie van zouten, en daarmee ook dat van water, door elektrische activiteit verandert.</p> <p>Wanneer de water- en zouthuishouding door astrocyten verstoord is, leidt dit tot een chronisch gezwollen brein. Dit wordt bijvoorbeeld gezien in een groep erfelijke wittestofziekten. Kinderen met een dergelijke ziekte hebben vaak een vergroot hoofd. Daarbij hebben ze problemen met motorische</p>
---	--

coördinatie waardoor ze rolstoel afhankelijk worden. Ook komen epilepsie en cognitieve problemen veel voor, en daalt de levensverwachting. Deze ziekten kunnen momenteel niet effectief behandeld worden.

Eerder onderzoek aan water- en zouthuishouding door astrocyten, zowel in gezonde hersenen als bij hersenziektes, heeft een aantal eiwitten geïdentificeerd die belangrijk zijn voor dit proces. Echter, over de exacte functie van deze eiwitten is nog veel onbekend. Bovendien zijn de meeste studies aan water- en zouthuishouding door astrocyten uitgevoerd in geïsoleerde cellen, die los zijn gemaakt uit hun natuurlijke omgeving en daardoor geen contacten meer maken met andere hersencellen en bloedvaten. In dit onderzoek worden resultaten uit dit soort experimenten gecombineerd met onderzoek in intact hersenweefsel, om beter te begrijpen hoe astrocyten hersenzwelling voorkomen tijdens hersenactiviteit, en hoe dit proces verstoord is in ziektes met verstoorde water en zout huishouding.

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

Wetenschappelijk belang:

Dit project zal nieuw inzicht geven in hoe astrocyten het zwellen van de hersenen reguleren, zowel onder normale omstandigheden als in hersenziektes. Dit proces is van cruciaal belang voor elektrische activiteit in de hersenen, en begrip hiervan is dus van fundamenteel wetenschappelijk belang.

Maatschappelijk belang:

Erfelijke wittestofziekten waarin de water- en zouthuishouding in de hersenen verstoord is hebben een grote impact op de patiënten en hun omgeving. Voorbeelden van dit soort erfelijke wittestofziekten zijn MLC, X-linked Charcot-Marie-Tooth disease, Pelizaeus-Merzbacher-like disease en sommige spierdystrofieën met neurologische symptomen. Patiënten hebben continue medische zorg en speciale opvang nodig, zijn vaak rolstoel afhankelijk en sterven voortijdig na jaren van toenemende handicap. Vaak beginnen deze ziekten op jonge leeftijd, en er is geen genezende behandeling beschikbaar. Het onderzoek zal op lange termijn bijdragen aan de zoektocht naar nieuwe therapeutische middelen voor deze ziekten. Zulke middelen zijn hoogst noodzakelijk. Bovendien kan het onderzoek bijdragen aan begrip van andere situaties waarbij de hersenen opzwellen, zoals bij traumatische hersenschade.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Er worden maximaal 4688 muizen gebruikt.

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

Een deel van de experimenten behelst chirurgische ingrepen die bij het ontwaken uit de narcose ongerief kunnen veroorzaken. Het gaat hier om injecties in de hersenen en om operaties aan de schedel om het dier voor te bereiden op de meting. Hierbij wordt steeds pijnbestrijding gebruikt. Bij de metingen kan ongerief ontstaan doordat de kop van het dier tijdelijk vastgezet wordt; dit is noodzakelijk omdat dieren onder een microscoop geplaatst moeten worden. Een deel van de experimenten kan uitgevoerd worden ex vivo, in geïsoleerde cellen of in plakjes geprepareerd van muizenhersenen. Waar mogelijk wordt deze aanpak gekozen om zo de mate van ongerief te verminderen. Bij experimenten waarbij ernstig ongerief optreed (maximaal 5% van de dieren), door bijvoorbeeld inductie van epileptische aanvallen, is dit ernstige ongerief kortdurend.

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

Licht ongerief (30% van de dieren)
Matig ongerief (65% van de dieren)
Ernstig ongerief (5% van de dieren)

- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? Alle dieren zullen in het kader van of na afloop van de experimenten worden gedood, waarna het weefsel verder wordt gebruikt voor onderzoek.

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.

Volumeregulatie door astrocyten is in de afgelopen jaren uitgebreid onderzocht in geïsoleerde en/of gekweekte cellen van patiënten en proefdieren. Hierdoor zijn meerdere eiwitten geïdentificeerd die een rol spelen bij dit proces, en hebben we een indicatie van wat er misgaat in bepaalde wittestofziekten. Nadeel van deze aanpak is dat geïsoleerde cellen een aantal cruciale eigenschappen missen vergeleken met cellen in hun natuurlijke omgeving: In het brein maken astrocyten via uitlopers uitgebreid contact met andere hersencellen en met bloedvaten, en juist op deze plek zijn de eiwitten verantwoordelijk voor volume regulatie te vinden. Dit contact met de omgeving gaat verloren op het moment dat cellen geïsoleerd worden.

Om een volgende stap te zetten in ons begrip van volume regulatie is het essentieel om dit proces te bestuderen in intact hersenweefsel, waarin er contact is tussen astrocyten, andere hersencellen, en bloedvaten. Daarnaast zijn een actieve bloedcirculatie en omsluitende schedel ook essentieel voor volume regulatie. Daardoor zijn in vivo dierexperimenten noodzakelijk om tot een compleet begrip van volume regulatie te komen.

4.2 Vermindering

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

De hoeveelheid dieren wordt geminimaliseerd door gebruik te maken van geoptimaliseerde proefopstellingen, een goede statistische onderbouwing van de studies en de opgebouwde ervaring van de onderzoekers. Er is sprake van een gefaseerde proefopzet, waar mogelijk zullen eerst geïsoleerde cellen gebruikt worden om de moleculaire mechanismen te identificeren en om nieuwe technieken te optimaliseren.

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 hersenen van muizen lijken qua structuur en organisatie veel op die van de mens. In genetisch gemodificeerde muizen kunnen wittestofziekten bovendien goed nagebootst worden, waarbij vergelijkbare pathologische veranderingen optreden. Hierdoor kan volume regulatie zowel onder fysiologische als onder pathologische omstandigheden bestudeert worden in het muizen brein. Het feit dat muizen wereldwijd gebruikt worden voor dit type onderzoek zorgt ervoor dat we kunnen voortbouwen op de expertise van vele internationale laboratoria.

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

Om ervoor te zorgen dat er zo weinig mogelijk stress en ongerief optreedt, nemen we de volgende voorzorgsmaatregelen:

- Alle chirurgische ingrepen worden onder narcose uitgevoerd in combinatie met pijnbestrijding door competent en ervaren personeel.
- De dieren worden nauwgezet gecontroleerd om potentiële bronnen van ongerief snel te kunnen identificeren.
- Voor experimenten aan wakkere dieren zullen de dieren in meerdere trainingssessies gewend raken aan de experimentele opstelling, zodat de hoeveelheid stress geminimaliseerd wordt.
- Strikt gedefinieerde humane eindpunten worden gehanteerd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

10 januari 2018

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee