



Niet-technische samenvatting 20173544

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Mechanismen die ten grondslag liggen aan schizofrenie
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	schizofrenie, erfelijke neuropsychiatrische aandoeningen, genetische mutaties, verstandelijk handicap, muizen

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>Schizofrenie (SCZ) is een ernstige neuropsychiatrische stoornis die ongeveer 1% van de bevolking treft. Het resulteert in een chronische psychose, cognitieve problemen, motorische stoornissen, gedragsafwijkingen waaronder sociale problemen, en een verhoogd risico op epileptische aanvallen.</p> <p>SCZ is een complexe aandoening die deels genetisch bepaald is. Ons onderzoek is gericht op het verwerven van inzichten in het ontstaan van SCZ waarbij we ons met name richten op de genen die hierbij een rol spelen. Kennis over SCZ kan leiden tot de ontwikkeling van nieuwe medicijnen of</p>
---	---

andere vormen van therapie die toegepast zouden kunnen worden op mensen. Onze doelstellingen zijn 1) De functie van SCZ genen onderzoeken; en 2) Onderzoeken wat voor functie SCZ genen in de hersenen hebben.

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

Wetenschappelijk belang: Het verkrijgen van nieuwe inzichten in de rol van SCZ genen in de ontwikkeling en het functioneren van hersenen.

Maatschappelijke belang: Schizofrenie patiënten hebben veel zorg nodig en worden door hun aandoening vaak beperkt in hun normale functioneren. Een behandeling die sommige symptomen zou verbeteren zou kunnen leiden tot een grote verbetering van de kwaliteit van leven. De muizenstudies dragen mogelijk bij tot het ontwikkelen van dergelijke geneesmiddelen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Muizen (16527)

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

In tegenstelling tot het ziektebeeld bij de mens is er in de bestaande muismodellen nauwelijks sprake van (intrinsiek) ongerief. Het merendeel van de dieren wordt op humane wijze gedood zonder voorafgaande handeling. Ongerief kan wel ondervonden worden door de noodzakelijke operaties die altijd onder volledige anesthesie en met toepassing van perioperatieve pijnstilling plaatsvinden. Tevens ondervinden een deel van de dieren licht of matig ongerief tijdens de gedragstesten en/of de farmaceutische behandeling.

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

In totaal vragen we 16527 muizen aan. Hieronder is de geclassificeerde ernst van 10497 dieren mild (64%), en is de geclassificeerde ernst van maximaal 6030 dieren matig (36%).

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Uiteindelijk zullen alle dieren op humane wijze worden gedood en zullen de organen worden gebruikt voor moleculaire, biochemische en morfologische analyse.

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.

Er wordt gewerkt vanuit een onderzoeksvraag die betrekking heeft op een bestaand ziektebeeld bij de mens. Vanuit dit mens-gebonden onderzoek ontstaan onderzoeksvragen die niet bij de mens onderzocht kunnen worden omdat (levend) hersenweefsel van SCZ patiënten niet beschikbaar is.

Om inzicht te verkrijgen in het effect van een genetische of farmacologische manipulatie is het essentieel om ook op organismaal niveau de effecten hiervan te bestuderen. Dit geldt met name voor het besturen van de ontwikkeling en werking van de hersenen, en het effect van een manipulatie op het gedrag van het dier (verandering van motoriek, leren, sociale gedrag, etc). Dit maakt een proefdier onmisbaar. Ook voor het kweken van hersencellen zijn proefdieren nodig, want hersencellen delen zich niet in cultures, en moeten dus steeds weer opnieuw uit embryo's geïsoleerd

worden.

4.2 **Vermindering**

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

Waar mogelijk zal gebruik gemaakt worden van celkweek technieken waaronder bacteriële cellen en reeds bestaande (humane) cellijnen. Voordat we besluiten over te gaan tot de proefdierstudies worden de *in vitro* technieken eerst volledig benut om daarna zo efficiënt mogelijk de diermodellen te kunnen gebruiken.

De uitvoering van experimenten gebeurt in stappen waarbij zogenaamde "go-no-go" momenten worden ingebouwd. Bijvoorbeeld, alleen als er overtuigende aanwijzingen verkregen zijn dat een bepaalde mutatie interessant is, zal er een nieuwe muizen lijn gegenereerd en gekarakteriseerd 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.

We hebben voor een muismodel gekozen, omdat genetische modificatie het meest geavanceerd is in muizen, de muizenhersenen qua bouw en functie lijken op humane hersenen, en muizenhersenen zich goed lenen voor elektrofysiologische metingen. Deze overeenkomsten kunnen daarom gebruikt worden voor medicijn studies. Een 'lager' proefdier model zou een vis of een niet-vertebraat zijn. Echter, voor de belangrijkste doelstelling van ons project (de rol van SCZ genen begrijpen) zijn deze proefdieren niet toereikend (beperkt of geen mogelijkheid tot het doen van elektrofysiologie, gedragsanalyse en bestuderen van de ontwikkeling van de hersenen, en er is geen mogelijkheid tot het kweken van hersencellen).

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

Voor gedragsanalyses maken we zo veel mogelijk gebruik van korte testen die niet invasief zijn en weinig ongerief geven.

Waar nodig zullen de muizen pijnbestrijding en/of anesthesie krijgen. Dagelijks worden de muizen gecontroleerd op welzijn. Mocht onverhoopt het ongerief van de dieren hoger dreigen te worden dan verwacht, dan zullen zij humaan worden gedood. Daarbij worden humane eindpunten gehanteerd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

12 januari 2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee