



## Niet-technische samenvatting 20186644

## 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Mechanismen in gespecialiseerde cellen en molecuulstructuren die tot hersenziekten kunnen leiden
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Stamcellen, hersenen, ontwikkeling

## 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 checked="" 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>Hersenen van zoogdieren bestaan uit een complex netwerk van miljarden cellen. Neurale stamcellen staan aan de basis van de ontwikkeling van dit systeem. Deze cellen zijn in staat zichzelf te vermenigvuldigen en genereren tijdens de ontwikkeling van het embryo en na de geboorte de neuronen en steuncellen die het uiteindelijke brein vormen. Afwijkend gedrag van deze stamcellen tijdens de ontwikkeling kan leiden tot hersenafwijkingen, zoals microcefalie (kleine hersenen bij de geboorte). Overactiviteit van stamcellen leidt mogelijk tot hersentumoren. Een strakke regulatie van de hoeveelheid en werking van neurale stamcellen is dus van groot belang.</p> <p>De neurale stamcelniche – de omgeving waarin deze cellen leven - is verantwoordelijk voor deze regulatie. De vraag is: hoe? Om deze vraag te beantwoorden moeten we</p>
---	---

meer te weten komen over de ontstaanswijze van de neurale stamcelniche. Het doel van dit onderzoek is om de stamcelniche in detail, op het niveau van een enkele cel, te bestuderen. Zodra de cellulaire architectuur van de stamcelniche is opgehelderd, kunnen de werking van individuele moleculen in de niche verder worden onderzocht.

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

We verwachten dat ons onderzoek zal leiden tot een beter, fundamenteel begrip van de ontwikkeling en werking van het brein, in het bijzonder de regulatie van neurale stamcellen. Bovendien brengt dit onderzoek ons een stap dichterbij het manipuleren van neurale stamcellen ter bevordering van weefselherstel. Maatschappelijk gezien zullen deze resultaten niet alleen de kennis rondom de ontwikkeling van het brein vergroten, maar ook ten goede komen aan de detectie, preventie en behandeling van ontwikkelingsstoornissen, hersenziekten en kanker van het zenuwstelsel. Historisch gezien is de vraag hoe het brein zich ontwikkeld een van de grote onbeantwoorde vragen in de wetenschap.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Maximaal 5061 muizen

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

Een gedeelte van de dieren ondervindt matig ongerief ten gevolge van kleine chirurgische handelingen. In uitzonderlijke gevallen kunnen complicaties optreden als gevolg van chirurgische ingrepen of ten gevolge van een genetische modificatie in combinatie met handelingen.

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

Verwacht ongerief is naar schatting voor muizen 57% maximaal licht en 43% maximaal matig ongerief.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Dieren worden gedood en hun weefsels worden uitgebreid geanalyseerd

## 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.

Diermodellen zijn nodig om de ontwikkeling van de hersenen en de rol van stamcellen hierin goed te kunnen bestuderen. Proefdiervrije alternatieven zijn onmogelijk, omdat de genetische aanpassingen die gedaan worden in de dieren niet in mensen kunnen worden toegepast. Daarnaast hopen we een *in vitro* model voor de neurale stamcelniche te ontwikkelen, zodat er minder dierproeven in de toekomst nodig zullen zijn.

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

1. Waar mogelijk maken we gebruik van menselijk materiaal.
2. Voordat er gestart wordt met dierproeven worden individuele genen geselecteerd in bestaande celmodellen.

3. We gebruiken wiskundige modellen om te voorspellen welke moleculen belangrijk zijn, zodat we zo min mogelijk proefdieren nodig hebben.

#### 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 proeven met muizen voeren we uit in goed opgezette experimenten waarmee wij ruime ervaring hebben. Muizen zijn zeer geschikt, omdat de moleculaire processen die neurale stamcellen reguleren in de muis sterk overeenkomen met die in de mens.

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

De dieren worden intensief geobserveerd, pijn wordt bestreden, de dieren worden in groepen gehuisvest en er is kooiverrijking (speelmateriaal). Ze krijgen algehele verdoving tijdens operaties en daarna pijnstilling. We controleren dagelijks hun welzijn. In het geval van onverwachte omstandigheden treffen we maatregelen of wordt in overleg met de toezichthouders besloten tot het doden van de dieren. De experimenten worden uitgevoerd door bevoegd, ervaren en competent personeel.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

20 december 2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee