

Niet-technische samenvatting 20184646

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project

Identificatie en karakteristiek van ziekteprocessen die ten grondslag liggen aan Temporaalkwabepilepsie.

1.2 Looptijd van het project

Looptijd 5 jaar

1.3 Trefwoorden (maximaal 5)

Temporalekwabepilepsie, Niet-coderend RNA, Ziekteproces

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

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 of het welzijn van mens of dier

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

Epilepsie is een ernstige chronische aandoening van het zenuwstelsel die wereldwijd ongeveer 60 miljoen mensen treft. Temporaalkwabepilepsie (TLE) is één van de ernstigste en meest voorkomende vormen van epilepsie (Bij deze patiënten ligt de bron van de epilepsie in de temporale kwab, een bepaald gebied in de hersenen). Eén derde van de patiënten met TLE reageert niet op

maatschappelijke belang)	de medicijnen die momenteel beschikbaar zijn. Voor hen is het verwijderen van de epilepsie bron (het deel van het brein dat de epilepsie veroorzaakt) het laatste redmiddel. Maar deze aanpak is niet altijd effectief en niet zonder gevaar.
	Epilepsie is een ziekte met een hoge sterfte. De onvoorspelbaarheid van aanvallen heeft een grote invloed op de bewegingsvrijheid en veiligheid van de patiënt. Bovendien kan voortdurende epileptische activiteit in de hersenen schade aanrichten, die leidt tot verlies van het verstandelijke vermogen en een grote impact op het sociaal welbevinden van de patiënt heeft. Door middel van onze studie willen wij achterhalen wat de (moleculaire) mechanismen zijn die ten grondslag liggen aan het ontstaan en aan het progressieve karakter van de ziekte. Hiermee kunnen wij bijdragen aan betere behandelingen voor de ziekte.
3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Om te ontrafelen welke mechanismen ten grondslag liggen aan TLE zullen we stapsgewijs inzichten verzamelen: We bekijken welke moleculaire processen veranderingen ondergaan tijdens het ontstaan van TLE, hierbij analyseren we ook in welke cel types deze zich afspelen. Vervolgens kunnen we bepalen welke rol zij spelen in bepaalde celtypen en/of relevant anatomisch gebieden. Hierna zullen we bestuderen wat het effect is op de ontwikkeling van TLE, als we een van deze moleculaire processen manipuleren. Dit moet leiden tot een groter begrip en betere behandeling van TLE.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Naar schatting zijn 14450 muizen nodig.
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Een aantal dieren zal ongerief ondervinden ten gevolge van genetische modificaties (fok met ongerief). Tevens zullen een aantal dieren ernstig ongerief ondervinden doordat zij als gevolg van de toediening van farmaca epileptisch verschijnselen krijgen. Een klein aantal dieren ondervindt matig ongerief ten gevolge van kleine chirurgische handelingen of gedragstesten. In uitzonderlijke gevallen kunnen complicaties optreden als gevolg van chirurgische ingrepen of repetitieve gedragstesten of ten gevolge van een genetische modificatie in combinatie met handelingen. Tevens zullen een aantal dieren individueel gehuisvest worden als gevolg van een chirurgische ingreep of vanwege een gedragstest waarvoor dit noodzakelijk is.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Verwacht ongerief is naar schatting voor muizen licht 76% (n= 10963), matig 16% (n = 2354) en ernstig 8% (n = 1133).
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	De processen die ten grondslag liggen aan TLE zijn complex. De moleculen die
--	--

gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdier vrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

deze processen reguleren worden niet alleen aangemaakt in zenuwcellen maar ook in cellen daaromheen. Waar mogelijk wordt onderzoek gedaan met behulp van celkweek (het kweken van cellen in een kweekschaal/ fles). Echter, de onderlinge communicatie over en weer van zenuwcellen en hun omgeving in relatie tot de ziekte zijn niet alleen in kweekschalen na te bootsen. Waar mogelijk maken we gebruik van humaan materiaal dat verkregen is met toestemming van een persoon/patiënt en Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC).

4.2 Vermindering

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

We bestuderen waar mogelijk moleculen en (ziekte)processen in kweekschalen. Na literatuurstudie voeren we gefaseerd studies uit in experimenten zonder dieren of in kleinschalige dierstudies, waarbij we bepalen wat nodig is om tot wetenschappelijk verantwoorde conclusies te kunnen komen. Waar mogelijk maken we gebruik van humaan materiaal

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 de ziekte reguleren in de muis sterk overeenkomen met die in de mens. Verder zullen we indien mogelijk gebruik maken van gehumaniseerde muis modellen (diermodel met een functionerend(e) menselijk(e) gen(en)), om zo nog beter de vertaling naar de situatie in mensen te kunnen maken.

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 dagelijks intensief gemonitord, 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 onverwacht ongerief treffen we maatregelen of wordt in overleg met de toezichthouders besloten tot euthanasie. Als de dieren een milde epileptische aanval hebben die langer dan 8 minuten aanhoudt dan zal het dier geëuthanaseerd worden, bij een zware aanval zullen we dit al naar 5 minuten doen. De experimenten worden uitgevoerd door bevoegd, ervaren en competent personeel.

5 In te vullen door de CCD
18 april 2018

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen

Ja

Nee