



Niet-technische samenvatting 20171864

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Onderzoek naar moleculaire en cellulaire eigenschappen van angst-gerelateerde geheugensporen in het brein
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Leren, geheugen, herinnering, hersenen, geheugenspoor

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
	<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)	Ervaringen en herinneringen vormen voor een deel onze persoonlijkheid en bepalen hoe wij in het leven staan. Mensen maken bewust en onbewust keuzes op basis van eerdere ervaringen en daardoor is de informatie die wij opdoen bepalend voor ons dagelijks gedrag. Onze hersenen leren o.a. verbanden te leggen tussen omgevingsfactoren en de emotionele staat waarin wij op dat moment zijn. Op die manier leren we bepaalde situaties op te zoeken of juist te vermijden. Onder bepaalde negatieve omstandigheden kan dit leiden tot een blijvend traumatisch geheugen met nadelige gevolgen voor de gezondheid. Traumatische geheugenstoornissen (bijv. Post-Traumatische Stress Stoornis (PTSS)) hebben grote invloed op het dagelijks functioneren en de gezondheid van patiënten en vormen een groot probleem voor de samenleving en de gezondheidszorg. Effectieve therapeutische behandelmethoden voor stoornissen die gekenmerkt worden door traumatische herinneringen zijn nog niet beschikbaar en dus is het belangrijk
---	---

om beter inzicht te krijgen in de manier waarop dit soort herinneringen worden vastgelegd in de hersenen.

Ons onderzoek richt zich specifiek op de zenuwcellen en neurale netwerken in de hersenen die een angst-gerelateerde herinnering vastleggen. Met nieuwe technologische ontwikkelingen op het gebied van moleculaire analyses, miniaturmicroscopie en cel-specifieke interventiemethoden (optogenetica, chemogenetica) willen wij de unieke eigenschappen van de zenuwcellen die een specifieke herinnering opslaan in kaart brengen. Dit levert belangrijke informatie op m.b.t. de mechanismen van geheugenvorming, geheugenopslag en het oproepen van een langdurige herinnering. Deze fundamentele kennis is van groot belang voor de identificatie van nieuwe moleculaire en cellulaire aangrijppunten die mogelijk in de toekomst gebruikt kunnen worden voor de behandeling van geheugenstoornissen.

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

Wetenschappelijk belang: met dit onderzoek verwachten wij een zeer gedetailleerd beeld te krijgen van de moleculaire en cellulaire processen die ten grondslag liggen aan het vormen, opslaan en oproepen van een angstige herinnering.

Maatschappelijk belang: Het primaire doel van dit onderzoek is om fundamentele kennis te vergaren over hoe een angstige herinnering in de hersenen wordt vastgelegd en om aangrijppunten te ontdekken die mogelijk in de toekomst gebruikt kunnen worden voor therapeutische doeleinden. Gezien de enorme last die traumatische geheugenstoornissen hebben op de volksgezondheid (bijv. 7.4% van de bevolking kampt op enig moment in het leven met een post-traumatische stress stoornis) is het ontwikkelen van effectieve farmacotherapeutische behandelopties voor geheugenstoornissen van groot maatschappelijk belang. Beter inzicht in de neurobiologische mechanismen van leren en geheugen is een cruciale stap om tot betere behandelmethoden te komen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Muis. In totaal verwachten wij **maximaal** 5656 muizen nodig te hebben voor dit onderzoek. Door een gefaseerde opbouw en verschillende beslismomenten in het project kan dit aantal lager uitkomen.

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

De muizen ondergaan een operatieve handeling onder adequate anesthesie en pijnstilling om op een later moment bepaalde zenuwcellen zichtbaar te maken en selectief te moduleren om het effect op angstgeheugen te kunnen bestuderen. De operatie en het bijkomen uit de narcose kunnen tot tijdelijk matig ongerief leiden. D.m.v. de anesthesie en pijnstilling wordt dit tot een minimum beperkt.

Het leren van de angstige associatie met een specifieke omgeving gaat kortstondig gepaard met matig ongerief. Dit beperkt zich tot één sessie van max. 15 min en voor controlegroepen tot licht ongerief. Voor alle overige handelingen (inclusief injecties) ondergaan dieren maximaal licht ongerief.

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

Het cumulatieve ongerief van de dieren overstijgt 'matig' niet. Het matige ongerief komt voort uit de operatie en het leren van de angstige associatie met een specifieke omgeving. Alle andere handelingen, zoals testsessies van de geheugentaak en eventuele injecties om zenuwcellen te moduleren gaan gepaard met licht ongerief.

Cumulatief ongerief:
Matig: ~97%
Licht: ~3%

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Aan het einde van de proef worden de dieren gedood om het hersenweefsel voor verdere analyses te gebruiken.



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.

Hersenaandoeningen zijn zeer complex en de mechanismen in de hersenen die ten grondslag liggen aan geheugenprocessen kunnen niet op detailniveau (cellulair, moleculair) bij de mens worden bestudeerd. Ook het zeer selectief manipuleren van zenuwcellen om hun gedrag te beïnvloeden is nog niet mogelijk bij mensen. Helaas kunnen we deze processen niet nabootsen in celculturen, omdat de complexiteit van de neurale netwerken en daarmee gepaard gaande communicatie tussen hersengebieden ontbreekt.

4.2 **Vermindering**

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

Statistische poweranalyses zijn gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken. Gegevens voor de poweranalyse zijn gebaseerd op jaren van ervaring met de dierexperimentele technieken die gebruikt worden in dit onderzoek.

Na verschillende experimenten vindt er een afweging plaats (op basis van de verkregen resultaten) over het wel of niet uitvoeren van vervolggexperimenten. Zo zullen vervolggexperimenten alleen plaatsvinden als er een duidelijke relatie is gevonden tussen bepaalde zenuwcellen/moleculaire veranderingen in een hersengebied en het angstgeheugen.

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 muis is zeer geschikt voor dit type experimenten omdat de angstgeassocieerde geheugentaak bij muizen resulteert in een zeer persistente herinnering (levenslang) en vanwege de vele technologische mogelijkheden die de muis biedt op genetisch gebied. De hersengebieden die betrokken zijn bij angstige herinneringen in de muis zijn hetzelfde als traumatische herinneringen bij de mens, hetgeen de validiteit van dit model bevestigt.

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

Er worden welzijnsrapportages gemaakt waarbij het dier op uiterlijke gezondheidskenmerken en welzijn wordt beoordeeld. Daarnaast worden adequate anesthesie en pijnstilling gebruikt om het ongerief van de ingrepen tot een minimum te beperken en worden duidelijk omschreven humane eindpunten toegepast. Operaties en biotechnische handelingen worden uitgevoerd door ervaren personeel aan de hand van gevalideerde protocollen en onder toezicht van de Instantie voor Dierenwelzijn (IvD).

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

17 juli 2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Neer
