



Niet-technische samenvatting 20186086

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Muismodellen en nieuwe behandelingen voor Schizofrenie
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Schizofrenie, hersenen, medicijnen, muizen, werkzaamheid

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" 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)	Schizofrenie is een psychiatrische ziekte die 1% van de bevolking treft. Patiënten vertonen symptomen van hallucinaties (zogenaamde positieve symptomen), verminderde sociale omgang (zogenaamde negatieve symptomen) en cognitieve beperkingen. Dit leidt en tot ernstige sociale en maatschappelijke problemen. Al decennia lang zijn antipsychotica helaas de enige medicijnen die beschikbaar zijn voor de behandeling van Schizofrenie. Antipsychotica werken niet afdoende, ze verlichten met name de positieve symptomen (hallucinaties). Dankzij genetische studies is er de afgelopen jaren meer inzicht gekomen in de genen en moleculaire processen die bijdragen aan het ontstaan van Schizofrenie. Schizofrenie is een hersenziekte, waarbij talloze moleculaire processen in het brein ontregeld lijken te zijn. De doelstelling van dit project is om gebruikmakend van dierproeven meer inzicht te krijgen in deze processen, en nieuwe medicijnen
---	--

te testen die aangrijpen op deze processen.

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- In dit project zullen muismodellen gebruikt worden. In de hersenen van deze muizen worden specifieke moleculaire processen nagebootst waarvan op dit moment gedacht wordt dat die bijdragen aan Schizofrenie. Dit kan bijvoorbeeld door het blootstellen van muizen aan omgevingsfactoren die in de mens bijdragen aan een verhoogd risico op schizofrenie (virale infectie tijdens zwangerschap of stress vroeg in het leven), of door het inbrengen van genetische mutaties die in de mens geassocieerd zijn met Schizofrenie. Aan de hand van deze muismodellen kunnen we bepalen of het nagebootste proces inderdaad bijdraagt aan schizofrenie-gerelateerde symptomen in de muizen en deze processen in detail onderzoeken (fundamenteel onderzoek). Daarnaast zullen we in deze muismodellen nieuwe medicijnen testen die aangrijpen op deze processen (translationeel onderzoek). Op deze manier willen we bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe behandelmethoden voor Schizofrenie.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- Voor dit onderzoek gebruiken wij muizen. In totaal verwachten wij in de komende 5 jaar 10 muismodellen voor Schizofrenie in detail te karakteriseren en deze modellen te gebruiken om moleculaire processen beter te begrijpen. Daarnaast verwachten we 25 stoffen te testen op de werkzaamheid om schizofrenie-gerelateerde veranderingen af te remmen of te herstellen. Op basis van deze verwachting zullen we in die periode maximaal 3744 muizen gebruiken.
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- Er zijn drie belastende ingrepen die een effect hebben op het welzijn van de dieren. Ten eerste zullen dieren procedures ondergaan die net als in de mens de kans op schizofrenie-gerelateerde veranderingen vergroten. Ten tweede zullen dieren op verschillende manieren stoffen toegediend krijgen, om het effect daarvan op het schizofrenie-gerelateerd gedrag en de hersenen in detail te onderzoeken. Deze interventies zullen onder passende anesthesie en pijnstilling worden uitgevoerd, en met nazorg voor het dier tijdens het herstel. Ten derde zal voor het vaststellen van geheugencapaciteit en andere schizofrenie-gerelateerd gedrag een reeks aan gedragstesten worden uitgevoerd, onder andere door gebruik te maken van negatieve (angst voor bijvoorbeeld water) en positieve prikkels (beloning met voedsel).
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
- Het ingeschatte ongerief door zowel het induceren van schizofrenie-gerelateerde veranderingen, de toediening van stoffen, als de gedragstesten is matig (100% van de muizen ondergaan matig ongerief).
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?
- De muizen worden na afloop van de experimenten gedood, waarna weefsel wordt gebruikt voor onderzoek.

4 Drie V's

- 4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig
- De ziekte Schizofrenie is het gevolg van een interactie van talloze processen op moleculair, cellulair en fysiologisch niveau, die allen slechts gedeeltelijk bekend en begrepen zijn. Waar mogelijk zullen voorafgaand aan de

is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

dierproeven in dit project onderzoek aan deze processen plaats hebben gevonden in celkweek. Echter, voor een goed begrip van deze processen is een complex biologisch systeem waarin interactie tussen de hersenen en verschillende cellen/organen plaatsvindt essentieel. Daarnaast zijn bij het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen de hier beschreven preklinische studies een essentiële schakel tussen studies met proefdiervrije methoden (zoals onderzoek met cellijnen) en klinische studies in mensen. Dit kan op dit moment alleen bereikt worden door het gebruik van dieren.

4.2 **Vermindering**

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

Vermindering wordt in deze projectaanvraag onder andere bereikt door de relevante gedragstesten in een optimale volgorde uit te voeren, waardoor één experimentele groep voor meerdere testen kan worden gebruikt en het aantal proefgroepen wordt geminimaliseerd. Daarnaast wordt personeel zeer goed getraind en zijn procedures geoptimaliseerd en gestandaardiseerd, waardoor experimenten met een zo laag mogelijke variatie en uitval worden uitgevoerd. Hierdoor kunnen groepsgroottes die nodig zijn voor overtuigende (statistisch onderbouwde) resultaten zoveel mogelijk worden gereduceerd.

4.3 **Verfijning**

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersmodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

Voor dit onderzoek gebruiken wij muizen, omdat deze de meest gebruikte en geaccepteerde modelorganismen zijn waarin het mogelijk is om schizofrenie-gerelateerde symptomen na te bootsen. Vertaling van data verkregen met de gekozen muismodellen in deze projectaanvraag naar Schizofrenie in de mens is beter dan het gebruik van niet gewervelde modelorganismen, vanwege de genetische en fysiologische overeenkomsten tussen knaagdier en mens.

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

Passende anesthesie en pijnbestrijding tijdens en na de operatie moeten de negatieve gevolgen van de ingrepen minimaliseren. De gebruikelijke dagelijkse welzijnscontrole van de muizen zal volgens een vast protocol geïntensiveerd worden tijdens en na specifieke handelingen en toediening van nieuwe geneesmiddelen om neveneffecten in een vroeg stadium op te sporen en negatieve gevolgen voor het welzijn van de dieren te beperken. Alle experimentele handelingen worden uitgevoerd door gekwalificeerd en getraind personeel.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

13-09-2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee