



Niet-technische samenvatting 20197947

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Genetische oorzaken van ontwikkelingsstoornissen in de hersenen
1.2 Looptijd van het project	max 5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Muismodellen, eiwitten, neuronale ontwikkelingsstoornissen

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project. <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<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)	<p>Hersenaandoeningen kunnen leiden tot ernstige beperkingen, zoals autisme, mentale achteruitgang en epilepsie. Onderzoek wijst uit dat de communicatie tussen de hersencellen in deze patiënten verstoord is. Hersencellen, neuronen, communiceren met elkaar door het afgeven van blaasjes waarin verschillende stoffen zitten. Door het reguleren van de afgifte van deze blaasjes worden boodschappen overgedragen.</p> <p>De laatste jaren worden in patiënten met hersenaandoeningen steeds vaker defecten gevonden in de eiwitten die betrokken zijn bij deze gereguleerde afgifte van blaasjes, zoals bij het syndroom van Ohtahara. Deze specifieke aandoening wordt in Europa bij 1:90.000 kinderen gediagnosticeerd. Patiënten</p>
---	--

lijden aan ernstige tot zware mentale achteruitgang, hebben vaak onbehandelbare epilepsie en de meerderheid wordt gediagnosticeerd met autisme spectrum stoornis. Minder dan de helft van de kinderen leert lopen en bezit verbale communicatie.

Tot op heden is genezing van hersenaandoeningen, met en zonder genetische oorzaak, uitgesloten en zijn behandelstrategieën voornamelijk gericht op symptoombestrijding. Door gebrek aan kennis over de oorzaken van een verstoorde communicatie in de hersenen, is genezing nog niet mogelijk. Dit project zal zich daarom richten op de processen die ten grondslag liggen aan deze verstoorde communicatie. Hiervoor zullen verschillende muismodellen worden ontwikkeld, welke het ziekteproces nabootsen. Daarnaast zullen deze muismodellen worden ingezet voor het beter diagnosticeren en het testen van potentiële behandelingen.

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

Deze studie is van fundamenteel wetenschappelijk belang, aangezien het inzicht zal geven over de specifieke rol van ziekte-veroorzakende mutaties in eiwitten betrokken bij neuronale communicatie, welke ten grondslag liggen aan het ziektebeeld 'neuronale ontwikkelingsstoornis'. Er zal gefocust worden op de eiwitten betrokken bij blaasjes-afgifte (met name de genen STXBP1, STX1B, en SNAP25). Dit onderzoek is van maatschappelijk belang omdat ontwikkelingsstoornissen de kwaliteit van leven, voor de patiënt en omgeving, (zeer) negatief beïnvloeden. De ziektebeelden van deze stoornissen zijn zeer uiteenlopend, wat behandeling moeilijk maakt. Het juist kunnen diagnosticeren en het hierop aanpassen van een behandeling, zal daarom de kwaliteit van leven sterk verbeteren. Om dit te kunnen doen, moeten eerst de onderliggende biologische processen van deze aandoeningen worden achterhaald, wat het doel is van dit project.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Er zullen maximaal 10219 muizen worden gebruikt. Doordat het onderzoek gefaseerd is op gezet en er meerdere beslismomenten zijn ingebouwd, wordt verwacht dat het uiteindelijke aantal minder zal zijn.

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

Tijdens dit project zullen verschillende ontwikkelingsstoornissen worden nagebootst, zoals het Syndroom van Ohtahara. Hierdoor kan het voorkomen dat de dieren ook bepaalde symptomen van deze aandoening vertonen. Helaas is dit niet te voorkomen of te behandelen, aangezien dit project zich juist focust op het ontstaan van deze onderliggende processen. Wel zullen de humane eindpunten streng worden toegepast zodat hoger ongerief wordt voorkomen. Sommige dieren zullen een operatie ondergaan, dit zal altijd onder adequate verdoving en peri-operatieve pijnstilling worden uitgevoerd om het ongerief zoveel mogelijk te beperken. Een klein aantal dieren zal op gedrag worden onderzocht. Dit zal gebeuren in speciaal daarvoor aangepast kooien, zodat het stress niveau zoveel mogelijk wordt beperkt.

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

Het cumulatieve ongerief voor het totaal aantal dieren is; licht voor 18% en matig voor 82% van de dieren.

- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? De dieren 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 is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdierlijke alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

Dit onderzoek richt zich op de onderliggende mechanismen die verstoorde neuronale communicatie, van patiënten met hersenaandoeningen, onderliggen. Er zal zoveel mogelijk van kweekmodellen of hersenweefsel van dode dieren gebruikt worden gemaakt. Echter, een aantal aspecten van neuronale communicatie kunnen tot op heden nog niet in kweekmodellen (bijvoorbeeld de bloed-brein-barrière) worden nagebootst. Ook zijn er geen alternatieven om netwerk-activiteit en gedrag na te bootsen. Aangezien deze aspecten cruciaal zijn voor de translatie naar de patiënt, is het bestuderen van signaaloverdracht in *in vivo* diermodellen noodzakelijk.

4.2 **Vermindering**

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

Dit onderzoek is gefaseerd opgezet, bevat meerdere beslismomenten en heeft een statistisch onderbouwde groepsomvang. Daarnaast heeft onze dierfaciliteit en onze onderzoeksgroep ervaring met het uitvoeren van deze experimenten. Hierdoor zijn alle *in vivo* experimenten uitgebreid gevalideerd en gestandaardiseerd, zodat het aantal benodigde dieren verminderd kan worden. Ook is het onderzoek zo opgezet dat, zonder ernstig de mate van ongerief te beïnvloeden, verschillende experimenten tegelijkertijd uitgevoerd kunnen worden. Naast de metingen in levende dieren, waarbij dieren meerdere malen gemeten kunnen worden, zullen we ook metingen uitvoeren in hersenweefsel. Dit hersenweefsel kunnen we langer in leven houden, zodat we meer experimenten kunnen uitvoeren per proefdier, wat resulteert in een lager aantal benodigde dieren.

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.

Muizen zijn (naast ratten) het best gevalideerde en wetenschappelijk erkende diermodel om onderzoek naar hersenaandoeningen uit te voeren. Dit soort onderzoek is niet mogelijk bij lagere diersoorten aangezien relevante genen, hersenstructuren en gedrag niet aanwezig is. We hebben veel ervaring met onderzoek aan muismodellen en de gebruikte technieken, passen we al geruime tijd toe en zijn dus ook geoptimaliseerd en gevalideerd binnen het veld. Onnodig lijden van de dieren zal dus worden voorkomen.

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

Er zullen meerdere maatregelen worden toegepast om tijdens het onderzoek de mate van ongerief voor de dieren zoveel mogelijk te beperken.

1) Alle dieren zullen de tijd krijgen om te acclimatiseren en te wennen aan de onderzoeker en de omgeving.

2) Daarnaast zullen de gedragsexperimenten in speciaal aangepaste en gevalideerde kooien worden uitgevoerd om de invloed van omgeving/onderzoekers zoveel mogelijk te beperken.

3) De dieren zullen kooiverrijking krijgen en zoveel mogelijk sociaal gehuisvest worden.

4) Stressvolle handelingen zullen allen door ervaren personeel uitgevoerd worden.

5) Chirurgische ingrepen zullen onder adequate anesthesie en perioperatieve analgesie worden uitgevoerd.

6) De dieren zullen gedurende het hele onderzoek goed in de gaten worden gehouden door gekwalificeerd en competent personeel. De humane eindpunten zullen worden toegepast voordat de dieren meer dan matig ongerief ervaren.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

17 oktober 2019

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee