



## Niet-technische samenvatting 20198205

## 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	De rol van cofilin in het verlies van verbindingen tussen hersencellen en geheugenproblemen als gevolg van slaapproblemen in de ziekte Fenylyketonurie (PKU)
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Phenylketonurie, Slaap, Cofilin, Leren en Geheugen

## 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 checked="" 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>Fenylketonuria (PKU) is een metabole aandoening waarbij het aminozuur fenylalanine (Phe) niet kan worden omgezet in tyrosine (Tyr). Dit zorgt voor een probleem in de aanmaak van signaalstoffen in de hersenen die ook belangrijk zijn voor slaap.</p> <p>Slaapproblemen zouden mogelijk een rol kunnen spelen bij de gedragsproblemen die worden ondervonden bij behandelde PKU-patiënten. Slaaptekort leidt namelijk tot een verlies van de verbindingen tussen hersencellen in de hippocampus (een hersengebied betrokken bij leren en geheugen) door een verhoogde activiteit van het eiwit cofilin. Recente resultaten in ons lab hebben aangetoond dat de cofilin activiteit sterk verhoogd lijkt te zijn in een muismodel voor de ziekte PKU.</p>
---	--

	<p>Slaapproblemen zouden middels deze route kunnen bijdragen aan de gedragsproblemen die ondervonden worden in PKU ondanks tijds en langdurige behandeling.</p> <p>Ons onderzoek wil de connectie tussen PKU, slaapproblemen en cofilin activiteit onderzoeken. Indien cofilin een belangrijke rol blijkt te spelen in de ontwikkeling van de geheugenproblemen, willen wij middels farmacologische middelen bekijken of we deze problemen kunnen voorkomen. Dit zou kunnen leiden tot nieuwe strategieën in de behandeling van PKU.</p>
3.2	<p>Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p> <p>Wij verwachten beter inzicht te krijgen in de rol die zowel slaap als cofilin spelen bij de gedragsproblemen in PKU. Met deze kennis zouden we nieuwe therapeutische strategieën kunnen ontwikkelen voor de behandeling van PKU.</p>
3.3	<p>Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p> <p>Maximaal 2217 muizen</p>
3.4	<p>Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p> <p>Wij verwachten geen langdurige negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren als gevolg van onze behandelingen. Wel kunnen sommige handelingen enig ongerief veroorzaken, al dat zal kort van duur zijn. De verschillende handelingen en het te verwachten ongerief is als volgt:</p> <p>Gedragstaken, matig ongerief  Slaaponthouding gedurende vijf tot zes uur, mild ongerief  Verandering van het licht/donker regime, mild ongerief  Injectie met farmacologische middelen, mild ongerief  Bloed afnemen, mild ongerief  Operaties om virusdeeltjes te injecteren of elektroden op de schedel te plaatsen om slaap te meten, matig ongerief  Individuele huisvesting, matig ongerief</p>
3.5	<p>Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?</p> <p>Wij verwachten geen blijvende negatieve gevolgen van onze handelingen (door bijvoorbeeld het toedienen van pijnstilling na operatie). Deze handelingen in combinatie met individuele huisvesting brengt het totale ongerief op matig.</p>
3.6	<p>Wat is de bestemming van de dieren na afloop?</p> <p>De dieren worden aan het einde van de proef gedood ten behoeve van het verzamelen van organen voor verder onderzoek.</p>

## 4 Drie V's

4.1	<p><b>Vervanging</b>  Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije</p> <p>Aangezien ons onderzoek is gericht op leer- en geheugenprocessen in combinatie met slaap en PKU, hebben wij hogere organismen (in dit geval het muismodel voor de ziekte PKU) nodig. Het brein is namelijk een zeer complex orgaan met veel verschillende hersengebieden en celtypen, waarin via complexe moleculaire systemen informatie kan worden opgeslagen. Als gevolg van deze grote mate van complexiteit heeft men geen goede</p>
-----	---

alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

alternatieven kunnen ontwikkelen voor het gebruik van proefdieren bij het onderzoek naar leer- en geheugenprocessen.

4.2 **Vermindering**

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

Enkele experimenten zijn afhankelijk van uitkomsten in voorgaande experimenten, waardoor we mogelijk minder dieren dan het maximale aantal zullen gebruiken.

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.

Het PKU-muismodel is het meest gebruikte en beste diermodel voor humane PKU en daarom de logische keuze voor ons type onderzoek (specifiek vanwege de genetische puntmutatie die identiek is voor de mens en muis). Daarnaast hebben knaagdieren dezelfde slaap stadia hebben als mensen. Tot slot is de rol van slaap bij leer- en geheugenprocessen identiek bij knaagdieren en mensen.

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

Ons lab heeft veel ervaring met het uitvoeren van nagenoeg alle voorgestelde technieken en gedragstesten. Muizen zullen na operaties nauwlettend in de gaten gehouden om onnodig ongerief te voorkomen. Daarnaast zullen de muizen pijnstillers krijgen toegediend tijdens en na de operatie om ongerief te voorkomen en herstel te bespoedigen. Enkele dagen na de operatie zullen deze dieren weer sociaal gehuisvest worden.

Om de negatieve effecten van individuele huisvesting tegen te gaan krijgen die dieren die individueel gehuisvest worden extra kooiverrijking.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

17 oktober 2019

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee