



Niet-technische samenvatting 20186884

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Functionaliteit van uit stamcel-gegenereerde humane hersencellen in een muismodel
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Ex/in vivo, signaalanalyse hersenoverdracht, humane cellen

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input 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)	Hersenaandoeningen die het functioneren van het centrale zenuwstelsel negatief beïnvloeden leiden tot ernstige beperkingen in motorische, sensorische en cognitieve vaardigheden. Patiënten met deze hersenaandoeningen hebben levenslang extra of volledige ondersteuning nodig. Tot op heden is genezing van deze stoornissen 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. Een recente technologische doorbraak maakt het mogelijk om humane hersencellen te onderzoeken. Deze cellen
---	--

worden verkregen door huidcellen, verkregen via een huidbiopt, te herprogrammeren tot stamcellen waaruit hersencellen kunnen worden gemaakt. Deze techniek stelt ons in staat om ziektemechanismen te bestuderen in patiënt-eigen zenuwcellen met behoud van de genetische achtergrond van deze patiënten. Dit is van essentieel belang omdat gebleken is dat de genetische achtergrond van de patiënt een sterke invloed heeft op het verloop van het ziekteproces. Echter, cruciale aspecten zoals integratie in neuronale netwerken of de invloed van bloedtoevoer zijn enkel te bestuderen in het intacte brein. **Het hoofddoel van dit project is dan ook om de signaaloverdracht in humane hersencellen, gevormd uit stamcellen van patiënten met neuronale ontwikkelingsstoornissen (zoals autisme, epilepsie, mentale retardatie of schizofrenie), in het intacte muizenbrein te bestuderen.** We maken hiervoor gebruik van een muismodel waarin humane hersencellen worden geïmplantéerd in het muizenbrein. Deze humane hersencellen incorporeren in bestaande hersenstructuren zodat de moleculaire en cellulaire mechanismen van deze hersenaandoeningen, met behoud van patiënt-eigen genetische factoren, bestudeerd kunnen worden.

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

Dit onderzoek is van groot maatschappelijk belang omdat hersenaandoeningen de kwaliteit van leven zeer sterk negatief beïnvloeden. In 2015 werd ongeveer 18% van de totale ziektelast in Nederland veroorzaakt door hersenaandoeningen, waarvan ruim de helft werd veroorzaakt door psychische stoornissen (bron: Ministerie van Volksgezondheid). Deze studie zal fundamenteel wetenschappelijk inzicht opleveren over het ontstaan van en de mechanismen die ten grondslag liggen aan hersenaandoeningen zoals autisme spectrum stoornissen, epilepsie en schizofrenie. Door het behoud van patiënt-eigen genetische factoren zal de vertaalslag van dit onderzoek naar de patiënt kleiner worden en zal dit onderzoek bijdragen aan het ontwikkelen van betere behandelingsmethoden en patiënt-specifieke therapieën ('personalized-medicine').

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Maximaal worden 21599 muizen worden gebruikt. Door de gefaseerde structuur en meerdere beslismomenten tijdens de proeven wordt verwacht dat uiteindelijk minder dieren gebruikt zullen worden.

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

Het, onder adequate verdoving en pijnstilling, injecteren van humane hersencellen in de hersenen van de dieren gaat gepaard met matig ongerief. De metingen aan levende dieren zullen resulteren in maximaal matig ongerief. Daarnaast worden er ook veel metingen na het doden van de dieren aan de hersencellen uitgevoerd.

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

De mate van cumulatief ongerief is maximaal matig bij 100% van alle aangevraagde 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 proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

Dit onderzoek moet bij dieren worden uitgevoerd, om het complexe proces van signaaloverdracht tussen hersencellen in het intacte brein te kunnen nabootsen. Dit is in celkweek nog niet mogelijk. Bepaalde aspecten van signaaloverdracht en de bijbehorende mechanismen kunnen wij wel in celkweek bestuderen aan de hand van hersencellen verkregen uit humane stamcellen. Deze celkweek preparaten zullen wij dan ook, waar mogelijk, gelijktijdig blijven gebruiken om het aantal proefdieren te verminderen. Echter, een aantal cruciale processen doet zich alleen voor in een intact brein en om deze processen te bestuderen zijn *in vivo* dierexperimenten noodzakelijk. Er zijn momenteel geen niet-invasieve technieken beschikbaar waarmee op hoge resolutie de activiteit van hersencellen bestudeerd kunnen worden.

4.2 **Vermindering**

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

Door een statistisch onderbouwde groepsgrootte na pilotstudies, duidelijke go/no-go momenten (en daarmee stapsgewijze uitvoering van de experimenten) en onze eerder opgebouwde ervaring kunnen we het aantal benodigde dieren zo klein mogelijk houden. 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 diersoort(en) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

We gebruiken de muizen als gastheer van de menselijke hersencellen. Dit diersoort is wetenschappelijk erkent en is op dit moment het enige model om in een intact brein, met hoge precisie, de signaaloverdracht van humane hersencellen te bestuderen. Het onderzoek is niet mogelijk bij lagere diersoorten vanwege het gebrek aan voor de mens relevante hersenstructuren. We hebben veel ervaring met deze technieken en dit diersoort, hiermee wordt onnodig lijden bij de dieren voorkomen.

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

Om stress en ongerief te reduceren:

- (1) krijgen alle dieren de tijd om te acclimatiseren en te wennen aan de onderzoeker en testomgeving;
- (2) worden de dieren zoveel mogelijk sociaal gehuisvest;
- (3) zal voor, gedurende en na chirurgische ingrepen, een adequate pijnstilling worden toegepast;
- (4) worden alle ingrepen uitgevoerd door bekwaam en ervaren personeel;
- (5) zullen de dieren gedurende het hele experiment goed in de gaten worden gehouden door bevoegd en competent personeel. De humane eindpunten zullen worden toegepast voordat de dieren meer dan matig ongerief ondervinden.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

19 april 2019

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee