



## Niet-technische samenvatting 20197746

## 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	De rol van verstandelijke beperking genen in de ontwikkeling en functie van het brein
1.2 Looptijd van het project	1-8-2019 - 1-8-2024
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Geestelijke ontwikkeling, hersenen, verstandelijke beperking

## 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)	Ongeveer 1% van de bevolking heeft een verstandelijke beperking, een aandoening die veroorzaakt wordt door een verstoorde ontwikkeling van de hersenen en gekenmerkt wordt door problemen met leren, begrijpen en communiceren. In veel gevallen wordt een verstandelijke beperking veroorzaakt door een erfelijke aandoening, deze patiënten hebben een zogeheten mutatie in een gen dat betrokken is bij de ontwikkeling van de hersenen. Het doel van dit project is om uit te zoeken wat er precies misgaat wanneer een dergelijke mutatie aanwezig is in het genetisch materiaal. Om dit te kunnen onderzoeken, wordt gebruik gemaakt van muismodellen met soortgelijke mutaties als de mutaties die in de mens zorgen voor een verstandelijke beperking. Omdat de genen die we willen onderzoeken heel vergelijkbaar zijn tussen zoogdieren, kan veel geleerd worden over de werking van deze genen door ze te onderzoeken in diermodellen. De gevolgen van de mutaties zullen onderzocht worden op verschillende niveaus: van een enkele cel tot een volledig brein. Op die manier wordt geprobeerd een volledig beeld te
---	--

schetsen van het ontstaan van verstandelijke beperkingen en welke mogelijkheden deze kennis biedt voor het ontwikkelen van medicatie.

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- De verwachte opbrengst van dit project is een verbeterd inzicht in de manier waarop de ontwikkeling van de hersenen verstoord wordt door mutaties die een verstandelijke beperking in mensen tot gevolg hebben. Er zal kennis opgedaan worden over de biologische processen die betrokken zijn en op welke manier deze uit balans raken. Dit zal kansen bieden om te onderzoeken of er met behulp van medicijnen in te grijpen is om deze verstoorde processen weer in balans te brengen.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- Voor dit onderzoeksproject worden verschillende groepen dieren gebruikt:
- Muizen: zowel genetisch gemodificeerde muizen als niet-genetisch gemodificeerde muizen van alle leeftijden (max. 13860 muizen)
  - Ratten: de embryo's van niet-genetisch gemodificeerde ratten (max. 360 ratten).
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- Geen van de dieren die gebruikt worden binnen deze experimenten, zal meer dan matige aantasting van het welzijn ondervinden. Ongeveer 60% van de dieren zal zonder voorafgaande handelingen onder verdoving geëuthanaseerd worden om vervolgens experimenten op hersenmateriaal mogelijk te maken. Aantasting van het welzijn zal bij een deel van de dieren ontstaan als gevolg van operaties of het herhaaldelijk toedienen van medicatie door middel van injecties en daarop volgende gedragstesten. Het welzijn van ieder dier zal nauwlettend in de gaten gehouden worden en waar mogelijk beperkt worden door het toedienen van pijnstilling of door het stopzetten van het experiment als het verminderde welzijn niet in verhouding staat tot de informatie die het experiment oplevert.
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
- Verschillende mate van welzijnsaantasting per diergroep:
- Ratten:  
100% licht
- Muizen:  
59% licht  
41% matig
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?
- Alle muizen worden onder verdoving geëuthanaseerd aan het einde van de experimenten. Wanneer mogelijk en relevant zal na euthanasie hersenmateriaal verzameld worden voor verder onderzoek, om de hoeveelheid gegevens die per dier verzameld kunnen worden zo groot mogelijk te maken.

## 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.
- Een aantal jaren geleden is in ons onderzoekslaboratorium een grote stap gezet in het vervangen van proefdieren door menselijke celculturen. Dit is mogelijk geworden door een nieuwe techniek waarbij huidcellen van patiënten veranderd kunnen worden in hersencellen (iNeurons genaamd) in het laboratorium. Er is vervolgens veel onderzoek gedaan naar deze iNeurons, wat veel informatie over de functie en het effect van mutaties op hersencellen heeft opgeleverd, maar ook nieuwe vraagstukken opgeleverd heeft. Hieronder vallen bijvoorbeeld; hoe vertalen de afwijkingen die gevonden zijn in iNeurons van patiënten met een verstandelijke beperking in een schaalte in een laboratorium zich naar verstoringen in een volledig brein? Werken de

medicijnen die veelbelovende resultaten geven wanneer iNeurons ermee behandeld worden ook in een levend organisme? Kunnen deze medicijnen bijvoorbeeld het leervermogen verbeteren of gedrag beïnvloeden? Dit type vragen kan niet beantwoord worden met iNeurons, maar vereist onderzoek in diermodellen, in dit geval voornamelijk muizen.

#### 4.2 **Vermindering**

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

Dit onderzoeksvorstel is gebaseerd op voorafgaand onderzoek in celkweken en dieren. Er wordt daarbij routinematig gebruik gemaakt van de iNeuron celkweken om biologische processen in hersencellen te bestuderen, wat het aantal dieren dat opgeofferd moet worden om gelijkaardige experimenten te kunnen doen drastisch vermindert. Op basis van de kennis opgedaan in dit voorafgaande onderzoek kan een strikte selectie gemaakt worden om dierexperimenten efficiënt te ontwerpen, waarbij zowel de fok als het aantal dieren dat nodig is voor experimenten tot het minimum beperkt worden.

#### 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 doel van dit onderzoek is om een verband te leggen tussen mutaties in specifieke genen en de biologische processen die hierdoor verstoord raken en uiteindelijk in mensen leiden tot een verstandelijke beperking. Om nauwkeurig vast te kunnen stellen hoe de verstoring van een bepaald gen kan leiden tot afwijkingen in de hersenen en in gedrag, moeten we gebruik maken van een diermodel waarin deze factoren te bepalen zijn. De muis is hier als zoogdier uitermate geschikt voor, omdat de hersenstructuren grofweg met die van de mens overeenkomen en er vele gedragstesten beschikbaar zijn die aspecten van gedrag in de mens vertegenwoordigen.

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

De opzet van onze experimenten is zodanig dat het welzijn van de dieren niet meer dan matig wordt aangetast. Naar verwachting blijven de negatieve gevolgen voor een groot deel van de dieren beperkt, meer dan de helft van de dieren zullen zonder voorafgaande ingrepen onder anesthesie worden geëuthanaseerd. Voor de dieren die medicatie geïnjecteerd krijgen of geopereerd worden, hebben we een streng toezichtsbeleid opgezet. Hierbij worden de dieren regelmatig geobserveerd en krijgen ze waar nodig extra pijnstillers en ontstekingsremmers. Over het algemeen zal het welzijn van ieder dier nauwlettend in de gaten gehouden worden en negatieve gevolgen waar mogelijk beperkt worden door het toedienen van pijnstilling of door het stopzetten van het experiment als het verminderde welzijn niet in verhouding staat tot de informatie die het experiment oplevert.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

03-02-2020

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

-