

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Maakt serotonine ons gelukkig? Een functionele studie van serotonine in diermodellen van depressie
1.2	Looptijd van het project	1-6-2020-31-5-2025
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	fMRI, optogenetics, serotonine, dopamine

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- Hoger onderwijs of opleiding
- Forensisch onderzoek
- 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)	Depressie wordt gekenmerkt door een veranderde mentale toestand, bijvoorbeeld als reactie op positieve of aversievetimuli. Serotonine en dopamine, twee moleculen in de hersenen, spelen een grote rol bij de regulatie van beloning en straf en zijn sterk betrokken bij depressieve stoornissen. Desondanks wordt de rol van deze moleculen bij het moduleren van hersenactiviteit niet volledig begrepen. Dit is vooral het geval voor serotonine. We zullen minimaal invasieve functionele beeldvorming van de muizenhersenen toepassen om de regulerende mechanismen van serotonine en dopamine op de hersenfunctie in knaagdiermodellen van depressie te begrijpen. Deze modellen bestaan uit knaagdieren met een genetische aanleg voor angst en depressie (5HTT knock-out) en een omgevingsmodel gebaseerd op chronische psychosociale stress, een etiologische factor die tot depressie leidt.
3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Ons werk zal informatie geven over de mechanismen van serotonine en dopamine in de gezonde en gestreste hersenen. We zullen specifieke kwetsbaarheden in de hersenen identificeren die relevant zijn voor zowel diermodellen als voor mensen die aan een depressie lijden. Deze resultaten zullen een impact hebben op onze perceptie van stemmingsstoornissen en hun behandelingsopties.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	970 muizen 240 ratten
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Dieren zullen een operatie ondergaan om fixatie implantaten aan de schedel te bevestigen. Dieren zullen niet-invasieve MRI beeldvorming ondergaan in wakkere toestand. De dieren zullen tijdens de beeldvorming stress-inducerende taken moeten uitvoeren, waarbij milde voetschokken en licht aversieve stimuli wordt toegepast. Bloedmonsters worden verzameld uit de staartvene. Dieren zullen gedurende 15 dagen chronische stress ondergaan. Er wordt een transgeen ratmodel gebruikt (5 HTT - / -), dat depressief en angstig gedrag vertoont. Chirurgische procedures worden toegepast om een hoofd implantaat aan de schedel te fixeren en om virale vectoren in de hersenen te injecteren.

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

matig

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Aan het einde van de experimenten worden de dieren gedood

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.

Om het aantal gebruikte dieren in de toekomst te verminderen, is al ons eerdere werk volledig beschikbaar gesteld op online platforms voor het delen van gegevens (xnat.org, openneuro.org). We hebben meer dan 600 fMRI-scans die momenteel online beschikbaar zijn uit eerdere experimenten. Hierdoor kunnen andere onderzoekers wereldwijd toegang krijgen tot onze gegevens en deze opnieuw gebruiken zonder extra experimenten uit te voeren, terwijl onderzoekers tegelijkertijd onze analyse opnieuw kunnen uitvoeren en onze resultaten kunnen verifiëren. Dit heeft al geresulteerd in 2 manuscripten die zijn gepubliceerd zonder de noodzaak van nieuw verkregen gegevens, terwijl verschillende andere projecten nog lopen. We zullen deze standaard blijven handhaven met de dataset die onder deze licentie is verkregen.

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

Dieren zullen verschillende MRI sessies ondergaan waarin manipulaties kunnen plaatsvinden. Dit zorgt ervoor dat dieren kunnen worden gebruikt als hun eigen controle, waardoor de behoefte aan extra experimentele groepen wordt verminderd. Bovendien zal het meten van dezelfde dieren gedurende verschillende sessies de parameterschattingen voor onze analyse verbeteren. Hierdoor kan, in combinatie met de juiste statistische tests rekening worden gehouden met deze informatie zonder de veronderstelling van de onafhankelijkheid van traditionele tests te schenden, terwijl minder dieren in het onderzoek zullen worden gebruikt.

- 4.3 **Verfijning** Verklar de keuze voor de diersoort(en). Verklar waarom de gekozen diemodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.
- Zowel ratten als muizen zullen onderzocht worden. Knaagdieren zijn traditionele diemodellen in de neurowetenschappen die verschillende relevante kenmerken vertonen van de hersenen van zoogdieren die worden gedeeld met mensachtigen. In het bijzonder zijn de dopamine- en serotoninesystemen en -functies sterk geconserveerd, waardoor deze dieren uitermate geschikt zijn om deze systemen in een experimentele setting te bestuderen. Ratten zijn bijzonder geschikt om taken uit te voeren en zijn het voorkeursmodel in gedragsneurowetenschappen. Het brede scala aan beschikbare transgene muizen vormt een ander interessant werkgebied. Dieren van lagere orde bezitten geen ontwikkelde cortex zoals die bij zoogdieren wordt gevonden en zijn daarom niet geschikt om de functie ervan te onderzoeken. We hebben onze MRI protocollen voor dieren sterk geoptimaliseerd om maximale gevoeligheid en specificiteit van onze parameter uitlezingen te garanderen. Dit houdt in dat de variabiliteit binnen de groep wordt verminderd, wat zorgt voor een verbeterd vermogen in onze statistische analyse zonder de groepsgrootte te vergroten.
- 4.4 Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.
- Chirurgie zal worden uitgevoerd bij geanesthetiseerde dieren. We hebben een vastgesteld chirurgisch protocol dat lokale en algemene analgesie en antibiotica omvat. Dieren zullen na de operatie worden gecontroleerd op bijwerkingen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	7 augustus 2020
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee