

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Serotonine en ontwikkeling van de prefrontale cortex
1.2	Looptijd van het project	1-1-2021-31-12-2025
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Serotonine, hersenontwikkeling, rat, gedrag, microbioom

2 Categorie van het project

2.1	In welke categorie valt het project.	<input 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 of het welzijn van mens of dier
		<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)	Bij hersenaandoeningen zoals depressie, impulsieve stoornissen en autisme wordt ervan uit gegaan dat de boodschapper functie van serotonine in de hersenen verstoord is. Echter, serotonine is niet alleen een boodschapper stof, maar ook een molecuul dat hersenontwikkeling beïnvloedt. Het is onbekend hoe dit bijdraagt aan bovengenoemde hersenaandoeningen. Wij zullen in ratten op systematische wijze ophelderen hoe serotonine hersenontwikkeling beïnvloedt. Hiervoor gebruiken wij ratten waarbij door uitschakeling van een gen serotonine niveaus verhoogd of verlaagd zijn in de hersenen en/of de darmen. We onderzoeken hoe deze serotonine veranderingen direct (door serotonine in de hersenen zelf) of indirect (via de darm-hersen as of via de darmbacteriën verkregen via de moeder) hersen ontwikkeling, gedrag en cognitie beïnvloeden. We richten ons hierbij op de prefrontale cortex, een gebied in de hersenen welke een centrale rol speelt bij depressie, impulsieve stoornissen en autisme. We onderzoeken prefrontale cortex ontwikkeling vanaf de embryonale fase tot aan volwassenheid middels metingen in weefsel van gedode dieren. Daarnaast meten we gedrag en cognitie gedurende ontwikkeling. Tenslotte zullen we de oorzakelijke koppeling tussen prefrontale cortex ontwikkeling en gedrag en cognitie aantonen door bij de zwangere moeder een buikoperatie uit te voeren en bij de embryo's het uitgeschakelde gen weer aan te zetten. Dit project is onderdeel van een groot Europees onderzoeksproject waarbij middels proefdier onderzoek evenals onderzoek bij gezonde mensen en patiënten de effecten van serotonine op hersenontwikkeling in relatie tot bovengenoemde hersenaandoeningen wordt onderzocht.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Dit project levert basale kennis op met betrekking tot de rol van serotonine in de ontwikkeling van de prefrontale cortex en de gevolgen voor gedrag en cognitie. Deze kennis kan ons in staat stellen om de ontwikkelingsprocessen die leiden tot psychiatrische aandoeningen bij mensen beter te begrijpen. Indien dit slaagt kan de kennis aanleiding geven tot de ontwikkeling van nieuwe behandelingen tijdens specifieke fases in het leven om patiënten beter te kunnen behandelen.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	We zullen gebruik maken van ratten die ten gevolge van gen uitschakeling veel of heel weinig serotonine in hun hersenen en darmen hebben gedurende hun hele leven. We zullen maximaal 12.239 ratten gebruiken.

- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- Om de exacte dag van de start van zwangerschap vast te stellen zal een deel van de vrouwelijke dieren samen met een mannelijke rat op een draadrooster bodem gehuisvest worden gedurende een nacht. Er bestaat kans dat sommige moeder ratten vanwege uitschakeling van een gen dat leidt tot verlaagde serotonine niveaus in de hersenen niet goed voor hun nakomelingen zorgen. Tevens verwachten we dat nakomelingen waarbij ditzelfde gen is uitgeschakeld agressief van aard zijn en zelf ook meer agressie kunnen ervaren tijdens sociale interactie met gelijken. Voor sommige gedragstesten zullen dieren gedurende een aantal weken 21-22 uur per dag alleen gehuisvest zijn en zullen de dieren niet onbeperkt kunnen eten maar dagelijks een vooraf bepaalde hoeveelheid voer ontvangen. Een deel van de zwangere ratten zal onderworpen worden aan een buikoperatie.
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
- De experimentele handelingen (doden en gedrag en cognitie testen) gaan gepaard met mild ongerief. De zwangere dieren die de buikoperatie zullen ondergaan zullen matig ongerief ervaren tgv wondpijn. Ook de nakomelingen van moeders die minder goede zorg geven en agressieve ratten die sociale interacties hebben zullen matig ongerief ervaren. Getalsmatig: Maximaal 6235 ratten zullen licht ongerief ondergaan, en maximaal 6004 ratten zullen matig ongerief ondergaan.
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?
- Een deel van de ratten zal gedood worden om de hersenen, bloed, en darmen te verzamelen. De overige dieren zullen aan het einde van de proef in leven gehouden worden.

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.
- Het is noodzakelijk om ratten te gebruiken voor dit onderzoek omdat deze dieren de mogelijkheid geven om hersenontwikkeling systematisch te onderzoeken, gedrag en cognitie te meten en het oorzakelijk verband tussen deze metingen aan te tonen. Vervanging door lagere diersoorten is niet mogelijk omdat er een voldoende mate van complexiteit van hersenen, gedrag en cognitie nodig is voor dit onderzoek. Reageerbuis alternatieven zijn ook niet mogelijk omdat in dergelijke alternatieven geen gedrag gemeten kan worden. Tenslotte kunnen de experimenten niet bij de mens uitgevoerd worden, omdat er geen hersenmateriaal van embryo's en kinderen beschikbaar is en omdat het niet mogelijk is om bij zwangere vrouwen een buikoperatie uit te voeren om bij het ongeboren kind een gen in de hersenen aan te passen.
- 4.2 **Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
- Het aantal dieren dat we willen gebruiken is het minimale aantal dat we nodig hebben voor statistisch valide resultaten. De dieren die gedragsmatig getest worden blootgesteld aan een serie testen, waardoor er minder dieren gebruikt hoeven te worden. Voor het aantonen van een oorzakelijk verband tussen prefrontale cortex ontwikkeling en gedrag worden enkele metingen geselecteerd om het gebruik van dieren te beperken.

4.3	<p>Verfijning Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diemodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.</p>	<p>De rat is de meest verfijnde diersoort voor dit project omdat de rat de complexiteit van de hersenen, gedrag en cognitie bezit waar we in geïnteresseerd zijn. Daarnaast biedt de rat de mogelijkheid om postmortem de hersenen te onderzoeken en middels een ingreep bij embryo's het oorzakelijk verband tussen hersenontwikkeling, gedrag en cognitie te onderzoeken.</p>
4.4	<p>Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.</p>	<p>Dieren die minder voer krijgen om ze te motiveren voor cognitie testen en daarvoor alleen in een kooi worden geplaatst, worden 2-3 uur per dag samen met een andere rat in een kooi geplaatst om complete sociale isolatie te voorkomen. Bij nakomelingen waarbij er kans bestaat dat de moeder minder goede zorg biedt worden de dieren dagelijks op uitgebreide wijze gecontroleerd. De dieren die onder anesthesie een operatie ondergaan krijgen pijnstilling.</p>

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	14 januari 2021
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee