



Niet-technische samenvatting 202010205

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Karakterisering van een vet-regulerend ontstekingsremmend werkingsmechanisme in de Ziekte van Alzheimer
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Alzheimer, ontstekingsreacties, sfingolipiden, ceramiden, ceramide transporteurs (CERTs)

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 of
	<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)	Het doel van dit project is nieuwe inzichten te verkrijgen voor de ziekte van Alzheimer die mogelijk leiden tot nieuwe, verbeterde therapieën. In Nederland lijden meer dan 250.000 mensen aan dementie. Alzheimer is de meest voorkomende oorzaak van dementie waarin een afname van het aantal hersencellen te zien is. Hoe de ziekte ontstaat is nog onbekend en er is geen behandeling beschikbaar die de ziekte geneest of het proces kan afremmen. Hoewel bekend is dat ontstekingsreacties en veranderingen in de vethuishouding in de hersenen een belangrijke rol speelt in een vroeg stadium van de ziekte zijn de werkingsmechanismen tot op heden onbekend. Daarom
---	--

is meer onderzoek nodig dat verder reikt dan de gebruikelijke onderzoeksrichtingen.

Met dit project willen we meer inzicht krijgen in processen van de ziekte van Alzheimer. Onze groep heeft aangetoond dat een belangrijk eiwit voor vettransport (CERT) afwijkt in het brein van Alzheimerpatiënten. Verder hebben we gevonden dat dit eiwit ontstekingsreacties in het brein doet afnemen en ook geheugenproblemen hieraan gerelateerd zijn. De werking is echter nog onbekend. Met dit onderzoek bestuderen we hoe dit eiwit de ontstekingsreacties in de hersenen en geheugen beïnvloedt van muizen. Verder zullen we onderzoek doen naar de interactie tussen eiwitten, vetten en het immuunsysteem in de hersenen door gebruik te maken van onderzoeksmethoden zoals genterapie en moleculair eiwit- en vetonderzoek. Ook kan de stofwisseling van vetten en eiwitten door medicatie beïnvloed worden. Door ons te richten op de effecten van deze medicatie bij Alzheimer, zijn vetten en hun transporteiwitten interessante aanknopingspunten voor een mogelijk geheel nieuwe aanpak van behandeling. Met de resultaten van ons onderzoek kunnen nieuwe bevindingen geïntegreerd worden met de bestaande kennis over de oorzaak van Alzheimer en verwachten dat dit mogelijk zal leiden tot klinische vervolgstudies om gerichte medicatie tegen Alzheimer te ontwikkelen

Samenvattend hebben we twee hoofddoelen geformuleerd:

1. Het onderzoeken van de effecten van medicatie, gericht op verschillende aspecten van de vet-stofwisseling in de hersenen, op ontstekingsreacties en gedrag dat wordt gezien in de ziekte van Alzheimer.
2. Het vet-transport eiwit, CERT, karakteriseren en de ontstekingsremmende- en gedragseffecten van dit eiwit te onderzoeken in de ziekte van Alzheimer.

Door het benaderen van bovenstaande doelen beogen we met onze aanvraag de relatie tussen vetten en Alzheimer te verklaren door ons te richten op het immuunsysteem van het brein.

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

Wij verwachten dat dit onderzoek aantoont dat medicatie die de vetstofwisseling gericht beïnvloedt, werkzaam kunnen zijn voor de ziekte van Alzheimer. Als dat zo is, dan kan er ook een onderzoek bij patiënten worden opgestart. Dit is van uitermate groot maatschappelijk belang, aangezien er op dit moment geen enkel medicijn is dat de ziekte kan genezen. Enkel voor vroege stadia van de ziekte zijn er medicijnen beschikbaar die symptomen verminderen, maar verder weinig tot geen invloed hebben op het verloop van de ziekte. Bovendien kunnen door het bestuderen van de vetstofwisseling bij de ziekte van Alzheimer op een fundamenteel niveau, nieuwe diagnoses en therapieën ontwikkeld worden in de toekomst.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Voor dit onderzoek worden muizen gebruikt. Wij schatten maximaal 4110 muizen nodig te hebben over een periode van 5 jaar.

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

De muizen kunnen onverwachte bijwerkingen ondervinden van de te onderzoeken medicijnen. Daarnaast zijn de muizen genetisch gemodificeerd waardoor soms afwijkend gedrag kan worden vertoond. Tevens zullen er operaties (injecties in de hersenen) plaatsvinden bij de dieren en zijn de gedragstesten om geheugenproblemen vast te stellen stressvol voor de muizen.

- | | |
|---|--|
| 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | Tijdens het merendeel van hun leven zullen de muizen licht tot matig ongerief ondervinden door bijwerkingen van de medicijnen, gentherapie, of de ziekte van Alzheimer (100%). De gedragstesten die gedaan worden om geheugenproblemen vast te stellen (90% van de dieren) veroorzaken matig ongerief. Het totaal ongerief is matig voor 99% van de dieren. Voor maximaal 1% van de dieren (welke voortkomen uit nieuwe kruisingen tussen genetisch gemodificeerde muizen) is mogelijk ernstig ongerief van toepassing ten gevolge van een sterk ziektefenotype. Deze dieren zullen zorgvuldig opgevolgd worden en worden geëuthanaseerd voor microscopisch onderzoek. |
| 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | Na afloop van het project zullen de dieren worden gedood ten einde verdere analyses op het weefsel te kunnen doen. |

4 Drie V's

- | | |
|---|---|
| 4.1 Vervanging
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdierlijke alternatieven niet gebruikt kunnen worden. | In eerste instantie zullen de experimenten zo veel mogelijk in het laboratorium (<i>in vitro</i>) worden uitgevoerd. Echter zijn laboratoriumexperimenten voor het bestuderen van de ziekte van Alzheimer niet toereikend. Deze systemen zijn niet complex genoeg om de interactie tussen alle factoren te bestuderen, dat kan alleen in een levend organisme. Het is daarom onmogelijk om de invloed van vetmetabolisme en karakterisering van CERT op ontstekingsreacties en Alzheimer te onderzoeken met de huidige alternatieven. |
| 4.2 Vermindering
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt. | Er wordt gebruik gemaakt van statistische methodes om zo min mogelijk dieren te gebruiken. Ook zullen we voorafgaand aan de dieronderzoeken gebruik maken van laboratoriumexperimenten en medicatieonderzoek die meer informatie geven over de gedragstesten in muizen. Zo kan het aantal dieren dat uiteindelijk gebruikt wordt voor de gedragstesten geminimaliseerd worden. Tevens zullen waar mogelijk fokparen ingezet worden voor laboratoriumexperimenten waarvoor geen gedragstesten nodig zijn. De bijwerkingen en effectiviteit van medicatie waarvan de werking minder goed bekend is zal eerst zoveel mogelijk door middel van laboratoriumexperimenten op cellen getest worden. Vervolgens zal de veiligheid en effectieve dosis van deze medicatie eerst in een minimale hoeveelheid muizen getest worden. Wanneer de veiligheid en effectieve dosis van de medicatie is vastgesteld, zullen grotere groepen muizen de medicatie toegediend krijgen en de gedragstesten ondergaan om de onderzoeksvragen te kunnen beantwoorden |
| 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. | De reden waarom we muizen in ons onderzoek gebruiken is omdat deze dieren genetisch gemodificeerd zijn om eigenschappen van ofwel het immuunsysteem, of Alzheimer tot uitdrukking te brengen. Onze groep heeft veel ervaring met deze dieren en er wordt nauw samengewerkt met experts op het gebied van genetisch modificatie van het immuunsysteem. Ook zal een deel van de muizen pas in een later stadium Alzheimer eigenschappen ontwikkelen waardoor ongerief mogelijk verminderd wordt of het ontstaan ervan vertraagd. Daarnaast is er ruime ervaring met deze dieren bij zowel de onderzoekers als de verzorgers en zal de verzorging en accommodatie geoptimaliseerd worden voor het welzijn van de dieren. |

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

Voorziening en verzorging van alle dieren met mogelijk ongerief wordt geoptimaliseerd in overeenstemming met de verzorgers om ongerief zoveel mogelijk te voorkomen of te minimaliseren. Dit wordt gedaan op basis van welzijnsscoringsformulieren. Indien mogelijk wordt pijnstilling en anesthesie gebruikt om ongerief te verminderen. Indien dieren ernstig ongerief vertonen, wordt het experiment voortijdig beëindigd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

2 april 2021

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee