



## Niet-technische samenvatting 20181766-1

## 1 Algemene gegevens

|                              |                                                                                                                 |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.1 Titel van het project    | Extracellulaire vesicles (EV's) gebruiken als vroege detective methode om Ziekte van Alzheimer vast te stellen. |
| 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar                                                                                                          |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Extracellulaire vesicles, Ziekte van Alzheimer, Bloedplasma                                                     |

## 2 Categorie van het project

|                                              |                                                                                                                               |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.1 In welke categorie valt het project.     | <input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek                                                                    |
|                                              | <input checked="" 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) | <p>Ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende vorm van dementie en is een aandoening die door de toenemende vergrijzing van de bevolking steeds vaker voorkomt. Iemand met Alzheimer krijgt moeite met alledaagse dingen zoals het geheugen, plannen maken, beslissingen nemen en een gesprek volgen. De ophoping van Bèta-amyloïd in de hersenen lijkt een belangrijke oorzaak is van deze ziekte.</p> <p>De ziekte van Alzheimer wordt bij mensen vaak pas laat ontdekt, als de ziekte zich al jaren heeft kunnen ontwikkelen. Het vroege stadium blijft bij mensen vrijwel altijd onopgemerkt terwijl dan juist waarschijnlijk nog mogelijkheid bestaat het tij te keren of de progressie te stoppen.</p> <p>In de mens is het niet mogelijk onderzoek te doen naar het vroege stadium omdat we dan niet weten dat er zich de ziekte van Alzheimer ontwikkeld.</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Juist daarvoor willen we een biomarker fingerprint ontwikkelen wat iets kan zeggen over het stadium van de ziekte van Alzheimer. Extracellulaire vesicles (EV's) zijn kleine blaasjes die door hersencellen worden geproduceerd en uitgescheiden en zo in hersenvocht en ook in bloed terechtkomen. Zo nemen ze informatie mee van hun cel van herkomst. Op deze manier zullen de EV's die door hersencellen worden uitgescheiden iets zeggen over de toestand van deze cellen, zo ook in de ontwikkeling van AD.

Het onderzoek naar de relatie tussen hersencel EV's en het stadium van de ziekte van Alzheimer kan in eerste instantie alleen onderzocht worden in proefdieren waarin het stadium van de ziekte van vroeg tot laat vastgesteld kan worden. Zoiets is niet op een andere manier mogelijk. Daarom maakt dit onderzoek gebruik van ratten, die binnen 3 maanden het volledige ziektebeeld van ziekte van Alzheimer ontwikkelen. Hierdoor kunnen we kijken of we de ziekte en mogelijk enkele oorzaken van de ziekte al in een vroeg stadium kunnen ontdekken. Veranderingen in de informatie van hersencel EV's in ratten zullen worden vergeleken met die in mensen.

- |     |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3.2 | Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | De huidige technieken die gebruikt worden om Alzheimer aan te tonen zijn vervelend voor de patiënt en tonen Alzheimer in een laat stadium pas aan, of zijn erg duur (imaging technieken). Er is daarom een grote behoefte aan een eenvoudige diagnose techniek, die de ziekte in een zo vroeg mogelijk stadium kan detecteren. Wij willen kijken of veranderingen in EV's, geïsoleerd uit bloed samples, kunnen worden gebruikt als vroege biomarker. |
| 3.3 | Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?                                                                  | Deze studie wordt uitgevoerd in transgene en wild-type ratten (500 stuks)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 3.4 | Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?                                     | De transgene dieren zullen Ziekte van Alzheimer ontwikkelen. <b>Bovendien zullen we een deel van de transgene dieren en hun niet transgene nestgenoten op een hoog vet dieet zetten, omdat inmiddels bekend is dat een vetrijk dieet ook de ontwikkeling van AD kan stimuleren.</b> Tijdens de studie zullen op gezette tijden bloedsamples worden afgenomen. Aan het eind van het experiment zullen ook monsters genomen worden van het hersenvocht. |
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?                                                       | Bij alle dieren worden ongeveer dezelfde handelingen uitgevoerd, deze geeft matig ongerief.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop?                                                                                     | Na afloop van de experimenten zullen de dieren worden opgeofferd en zullen de hersenen worden onderzocht.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

## 4 Drie V's

- |     |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4.1 | <b>Vervanging</b><br>Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije | <p>In dit project richten we ons juist op de ontwikkeling van een ziektebeeld in een functionerend lichaam. Dit kunnen we niet met proefdiervrije technieken nabootsen. Vervanging is daarom niet mogelijk.</p> <p>Bij een deel van het project wordt echter gebruik gemaakt van samples verkregen van humane vrijwilligers, zodat er niet onnodig veel dieren worden gebruikt. Waar dit echt niet mogelijk is, make we gebruik van onze ratten.</p> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

Doordat we uitgebreide statistische methodes gebruiken, kunnen we het aantal dieren verder terugbrengen.

#### 4.2 **Vermindering**

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

Proefdieronderzoek naar de Ziekte van Alzheimer werd tot nog toe gedaan met behulp van transgene muizen. Deze dieren laten echter niet alle kenmerken van de ziekte zien. De rattenstam die wij gebruiken doet dat wel, waardoor er minder dieren nodig zullen zijn.

We volgen de ratten in de tijd, waardoor we het aantal benodigde dieren beperken we. Daarnaast meten we veel tegelijk in de monsters. Dat zorgt eveneens zorgt voor een beperking.

Doordat het project twee **meerdere** modellen combineert en vergelijkt, kunnen we het ontstaan van de Ziekte van Alzheimer stap voor stap volgen. Doordat we langere tijd hetzelfde dier volgen tijdens de ontwikkeling van het ziektebeeld is deze ontwikkeling nauwgezet te volgen. Iets dat met een andere opzet meer gebruikte dieren tot gevolg zou hebben.

#### 4.3 **Verfijning**

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diertype model(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

Door de ervaring die we hebben in het uitvoeren van operaties bij dieren en de uitvoeren van de experimenten, kunnen we als verfijning het ongerief voor de dieren tot een minimum beperken.

We proberen het ongerief voor de dieren zoveel mogelijk te beperken door pijnstilling toe te passen als dat gewenst is tijdens chirurgische ingrepen en door de ingrepen en handelingen bij de dieren zo kort mogelijk te houden.

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

Dieren worden waar mogelijk in groepen gehuisvest en als ze pijn ondervinden krijgen ze pijnstilling.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

4 juni 2021

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee

