

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Effecten van het antidepressivum vortioxetine op hersenmechanismen in genetische diermodellen voor depressie
1.2	Looptijd van het project	1-11-2015 - 1-11-2020
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	antidepressivum, rat, overerfbaar, mechanismen, gedrag

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)	Onderzoek naar de genotype-afhankelijke antidepressieve werking van de monoaminerge (serotonine, dopamine, noradrenaline) multi-target drug vortioxetine, in vergelijking met monoaminerge mono-target antidepressiva, in rat modellen voor depressie .
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Inzicht in wie (op basis van genotype) baat heeft bij welk type (mono- of multi-target) antidepressivum. Dit vergemakkelijkt de zoektocht naar het meest bij de patient passende behandeling voor depressie. De mechanismen die bijdragen aan de werkzaamheid van deze 'gepersonaliseerde' antidepressiva worden ontrafeld.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Er zullen maximaal 3330 ratten gebruikt. Dit aantal bestaat uit controle ratten, en ratten die een genetisch defect in genen hebben die coderen voor de serotonine transporter (eiwit dat verantwoordelijk is voor de heropname in de zenuwcellen) en voor tryptophan hydroxylase 2 (enzym dat in de hersenen verantwoordelijk is voor serotonine synthese).

3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	<p>De antidepressiva die worden getest zijn vooraf gescreend op toxicologische effecten. Om de stoffen toe te dienen is een injectie onvermijdelijk. Ook is het voor het begrijpen van werkingsmechanismen noodzakelijk dat de dieren worden gedood. Dit gebeurt in een fractie van een seconde door onderzoekers met ervaring, zodat de dieren niet lijden.</p> <p>Om angst en depressie te meten is blootstelling aan stress onvermijdelijk. In de open veld en elevated plus maze testen worden dieren in een nieuwe omgeving geplaatst. In een taak om pessimisme te meten leren de dieren op een pedaal te drukken om elektrische schokken (onder de pijngrens; 0.5 mA, 1 s) te stoppen en om suiker pellets te ontvangen. Initieel zullen de dieren stressvolle footshocks ontvangen, hetgeen verminderd naarmate de dieren de test onder de knie krijgen. In de zwem test worden dieren in een cylinder met water geplaatst, waar ze niet uit kunnen. Dit is stressvol. Tenslotte, in het suiker zelf-toediening experiment kunnen dieren zelf op een pedaal drukken om suiker te ontvangen. Dit vinden de dieren erg lekker, en daarom is de stress die gepaard gaat met deze test beperkt.</p> <p>Samengevat: De gedragstesten gaan gepaard met psychische stress (in alle dieren, m.n. in de dieren die extra risico lopen op door genetische aanleg en placebo ontvangen ipv het antidepressivum) maar hebben geen nadelige invloed op de fysieke gezondheid van de dieren.</p>
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	<p>Het cumulatief ongerief voor de ratten in de beschreven vergunningaanvraag is ingeschat als licht voor 60% van de dieren en matig voor de overige dieren.</p>
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	<p>De dieren worden gedood om de invloed van de mono- en multitarget antidepressiva op veranderingen in herseneiwitten en mRNA (een molecuul dat dienst doet om het erfelijk materiaal af te lezen en te vertalen in eiwitten) te meten.</p>

4 Drie V's

4.1	<p>Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.</p>	<p>Het gebruik van lagere diersoorten dan de rat is niet mogelijk vanwege de complexiteit van psychiatrische stoornissen. Vanwege ethische beperkingen mbt het bestuderen van moleculaire werkingsmechanismen in de hersenen kan het onderzoek ook niet in mensen uitgevoerd worden. Verder kan het onderzoek niet zonder proefdieren uitgevoerd worden, omdat gedrag alleen in levende organismen gemeten kan worden.</p>
-----	--	---

4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	<p>Het aantal benodigde dieren wordt verminderd door dezelfde groep dieren aan 3 gedragstesten te onderwerpen (ipv een nieuwe groep dieren per gedragstest).</p> <p>Het aantal dieren wordt ook verminderd door daar waar mogelijk (groep 1: behandeling gevolgd door het doden van de dieren) de effecten van de te testen antidepressiva te vergelijken met 1 oplosmiddel</p> <p>Het aantal dieren wordt tenslotte verminderd door de serotonine transporter knockout ratten niet te behandelen met fluoxetine (omdat fluoxetine geen effect zal hebben in deze dieren vanwege het ontbreken van de serotonine transporter)</p>
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.	<p>Om de stoffen toe te dienen is een injectie onvermijdelijk. De dieren worden goed gehandeld, wat de pijn van de injectie verminderd.</p> <p>Voor het begrijpen van werkingsmechanismen is het noodzakelijk dat de dieren worden gedood. Dit gebeurt in een fractie van een seconde door onderzoekers met ervaring, zodat de dieren niet lijden.</p> <p>In de zwem test worden dieren in een cylinder met water geplaatst, waar ze niet uit kunnen. Dit is stressvol. De stress wordt gereduceerd door het water constant te houden op een temperatuur van 24 graden, de dieren na de test te drogen en op te warmen. Er wordt door de onderzoeker ingegrepen wanneer de dieren meer dan 4 seconden met hun hoofd onder water zijn.</p> <p>In het suiker zelf-toediening experiment hoeven de dieren niet op voedsel restrictie om de taak te kunnen uitvoeren, omdat we suiker als beloning geven.</p>
4.4	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	<p>De dieren worden sociaal gehuisvest, wat de impact van stress vermindert en herstel na een test bevordert.</p> <p>De dieren krijgen kooi verrijking, wat mogelijk ook de impact van stress vermindert.</p> <p>De negatieve gevolgen voor het welzijn van dieren worden tijdens de procedure regelmatig bijgehouden en gecontroleerd. Er worden geen procedures uitgevoerd die een te zware fysieke belasting opleveren voor de dieren, of waarvan vroegtijdige uitval wordt verwacht. Desalniettemin, indien onverwachte effecten optreden ten gevolge van de antidepressieve behandelingen (bijv. onbekende bij-effecten in genetische diermodellen) zal de procedure gestopt worden. Dit geldt ook wanneer dieren onverwachts de volgende symptomen vertonen: gewichtsverlies (>15%), onverzorgde vacht, ontstekingen, olifantstanden, uitdroging, minimale reactie op stimuli, immobiliteit, tumoren.</p>

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

06-11-2015

Beoordeling achteraf
