

## 1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Onderzoek naar het effect van genetische veranderingen in ratten op de ontwikkeling van Huntington's Disease
1.2	Looptijd van het project	<del>1-12-2015 - 1-12-2017</del>
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Huntington's disease, gedragsfenotypering, transgene rat model, geautomatiseerde thuishooien

## 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)	Huntington's disease is een erfelijke aandoening die bepaalde delen van de hersenen aantast. De ziekte uit zich o.a. in onwillekeurige bewegingen die langzaam verergeren, verstandelijke achteruitgang en een verscheidenheid van psychische symptomen en treft 7 tot 10 op 100.000 mensen. Er is geen behandeling beschikbaar. Het doel van het onderzoek is het verkrijgen van meer gedetailleerd inzicht in de verandering van gedrag en de ontwikkeling van andere ziektesymptomen en de onderliggende hersenmechanismen bij Huntington's disease. Hiervoor gebruiken we een genetisch veranderde rattenstam. Tijdens verschillende ontwikkelingsfases ondergaan de dieren een serie gedragstesten waarin wordt onderzocht of de transgene dieren afwijkingen vertonen in sociaal gedrag, emotie en beweging, activiteit en spiersterkte, voordat de ziekte volledig tot expressie komt. Het onderzoek zal ook bijdragen aan de verbetering van bestaande software om sociaal gedrag automatisch te scoren.
3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Dit onderzoek is erop gericht om meer diepgaande inzichten te verkrijgen in de gedragskenmerken, en de gerelateerde veranderingen in de hersenen die voorafgaan aan Huntington's disease, zodat het ziekteverloop voorspeld kan worden en in de toekomst interventies ontwikkeld kunnen worden die het ziekteproces vertragen.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Er worden maximaal <b>215</b> ratten gebruikt
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De dieren zullen een deel van de tijd wonen in kooien met een camera en geautomatiseerde 'tools' waarmee ze continue gevolgd en getest kunnen worden. Dit is minder stressvol ten opzichte van traditionele gedragstesten waarbij de dieren herhaaldelijk voor korte tijd uit hun kooi worden gehaald en in de test-omgeving worden gezet. Om angst en aversie te meten worden de dieren blootgesteld aan een stressor (welke hooguit gering ongerief veroorzaakt). De dieren ondergaan verder sociale interacties, welke relatief weinig stressvol zijn omdat dit een onderdeel is van het normale leven van een rat. De genetisch veranderde dieren met neurologische aandoeningen vertonen op latere leeftijd aanzienlijke beperkingen in het bewegen. De dieren worden getest en gedood voordat dit stadium bereikt is.

3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	De controle-groepen met een normaal fenotype en de dieren die voor de fok worden gebruikt (samen 52% van totaal aantal dieren) ervaren gering ongerief; de transgene adulte dieren (48% van totaal aantal dieren) die symptomen ontwikkelen ervaren matig ongerief op latere leeftijd. De dieren worden getest voor het bereiken van het Humane Eindpunt (de definitie hiervan is vastgelegd in de EU-richtlijnen, en wordt voor deze specifieke rattenstam / ziekte in overleg met de proefdierdeskundige & Instantie voor Dierwelzijn nader gespecificeerd)
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden na de proef gedood, om het hersenweefsel te kunnen onderzoeken op veranderingen in anatomie, chemie of moleculaire samenstelling in de genetisch veranderde ratten tov de normale controle-dieren.

## 4 Drie V's

4.1	<b>Vervanging</b> Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdier vrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	Hoewel onderzoek naar bepaalde aspecten van Huntington's disease wel eens gemodelleerd worden in bijvoorbeeld zebrafissen, is onderzoek naar de complexe interactie tussen processen in de hersen en (gedragsmatige) symptomen van de ziekte die overeenkomen met de emotionele en motorische stoornissen waar in dit project onderzoek naar wordt gedaan, niet mogelijk in lagere diersoorten. Omdat hersenmechanismen onderzocht zullen worden is het gebruik van menselijk materiaal niet mogelijk. Ook kan gedrag niet in vitro gemeten worden. De rat wordt verkozen boven de muis, vanwege zijn uitvoerige gedragsrepertoire
4.2	<b>Vermindering</b> Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	De groepsgrootte is gebaseerd op eerdere bevindingen gerapporteerd in de literatuur met vergelijkbare testen en/of genetisch veranderde rattenstammen. Hierbij wordt uitgegaan van het minimaal aantal benodigde dieren om een effect aan te tonen. Een verlaging van de groepsgrootte is niet mogelijk, omdat de studie dan statistisch onbetrouwbaar zou worden. Omdat een deel van de experimenten in automatische gedragskooien worden uitgevoerd en er longitudinaal (herhaald over de tijd) gemeten wordt, kan er meer informatie per dier verkregen worden. Ook zorgt de specifieke selectie van de testen die aansluiten bij het verwachte ziektebeeld en bijbehorende gedragsfenotype voor het gebruik van zo min mogelijk dieren.

- |     |   |  |
|-----|---|--|
| 4.3 | <b>Verfijning</b> Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project. | Omdat de meeste experimenten plaats vinden in automatische gedragskooien zal de invloed van menselijk handelen tot een minimum worden beperkt. Dit leidt tot stressreductie voor het dier, en meer betrouwbare data.   |
| 4.4 | Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.               | De automatische gedragskooien reduceren stress omdat de dieren niet naar een nieuwe omgeving verhuisd hoeven te worden voor uitvoering van een taak. De ratten worden sociaal gehuisvest (behalve in de automatische gedragskooien), wat stress vermindert in vergelijking met sociale isolatie. De dieren krijgen kooi verrijking en worden in omgekeerd dag/nacht ritme gehuisvest zodat de handelingen en testen plaatsvinden in een voor de dieren natuurlijke actieve fase van de dag. Indien dieren (kortdurend) in een traditionele testomgeving moeten worden gebracht, worden de dieren vooraf aan de handelingen en procedures gewend. |

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	17 december 2015
Beoordeling achteraf	
Andere opmerkingen	De looptijd van de vergunning is van 15 december tot en met 1 december 2017.