1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Behandeling van depressieve symptomen middels BDNF-dragende liposomen
1.2	Looptijd van het project	8-12-2016 - 8-12-2021
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Depressie, ratten, BDNF, liposomen, gedrag

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

[X] 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)	Depressie gaat gepaard met lage BDNF-concentraties in de hersenen. BDNF (brain derived neurotrophic factor) is een stof in de hersenen die een rol speelt bij aanpassingen in het brein. Een depressie kan daarom mogelijk behandeld worden met BDNF. Echter, BDNF gaat niet over de bloedhersenbarriere heen. Dit is een barrière tussen de hersenen en het vasculaire systeem van het lichaam. Liposomen gevuld met DNA dat codeert voor BDNF kunnen deze barrière wel passeren. Het doel van dit project is drieledig: Ten eerste zullen we onderzoeken of een verhoging van BDNF lokaal in een hersengebied depressie-gerelateerde symptomen zal verlagen ('proof-of-principle'). Ten tweede onderzoeken wij of de BDNF-concentratie in de hersenen verhoogd kan worden met de liposomen die we hebben ontwikkeld. Ten derde zullen we onderzoeken of een behandeling met deze liposomen leidt tot een vermindering van depressieve symptomen. Dit zullen we onderzoeken in ratten waarin de serotonine transporter genetisch is uitgeschakeld. Deze dieren vertonen symptomen van depressie en hebben lage BDNF-concentraties in hun hersenen.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	In dit project proberen we liposomen te ontwikkelen die BDNF-DNA over de bloed hersenbarrière kunnen transporteren, zodat een tekort aan die stof in de hersenen bijgevuld kan worden. We verwachten dat bepaalde ratten met een genetische gevoeligheid voor depressie daardoor minder depressieve symptomen zullen hebben. Dit is een nieuwe aanpak om depressie te behandelen, die mogelijk leidt tot nieuwe therapieën voor depressieve mensen die niet voldoende baat hebben bij de huidige behandeling met antidepressiva.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Voor dit project maken we gebruik van wild-type ratten, en ratten zonder serotonine transporter. Deze laatste groep ratten hebben weinig BDNF in hun hersenen en vertonen depressieve symptomen. Er zullen 2362 ratten gebruikt worden.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Het dier kan tijdelijk gestressed worden door het toedienen van de liposomen in de bloedbaan, het bijkomen uit een verdoving, het ondergaan van een gedragstest om depressieve symptomen te meten, of door slechtere verzorging door de moeder in de eerste levensfase. Een klein aantal dieren ondergaat een hersenoperatie, waarvan ze binnen een week weer herstellen.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Het ongerief voor 42% van de dieren wordt ingeschat op matig. Voor 58% van de dieren zal het ongerief licht zijn.

3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden na afloop van het experiment gedood om hun hersenweefsel te onderzoeken op BDNF-niveaus, om aanpassingen in de morfologie van zenuwcellen te meten, en om mogelijke bijwerkingen van de behandeling met liposomen op te sporen.

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.	Er zijn nog geen proefdiervrije alternatieven beschikbaar waarmee het effect van stoffen op hersencellen en op gedrag (zoals depressie) te kunnen meten. Dit kan alleen in proefdieren plaatsvinden.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Het aantal controle groepen is zoveel mogelijk beperkt. Verdere verminderingen middels het verkleinen van de groepsgrootte is niet mogelijk, omdat dit kan leiden tot wetenschappelijk onbetrouwbare conclusies.
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.	Depressie is een complexe hersenaandoening. De rat is geschikt om het gedrag dat gepaard gaat met deze aandoening te meten, omdat deze dieren complex gedrag vertonen en er geschikte proefdiermodellen beschikbaar zijn. Dergelijk gedrag kan niet in minder complexe diersoorten gemeten worden. Verder kunnen de studies ook niet in mensen uitgevoerd worden, omdat de BDNF-niveaus in de hersenen gemeten moeten worden waarvoor hersenweefsel nodig is.
4.4	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Tijdens/na de hersenoperatie krijgen de dieren pijnstilling en een antibioticum behandeling. De dieren worden dagelijks gemonitord en zullen op humane wijze worden gedood wanneer zij meer dan voorzien ongerief vertonen zoals meer dan 15% gewichtsverlies, slechte conditie van de vacht, abnormale houding etc. Hiermee wordt onnodig lijden van de dieren voorkomen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	19 december 2016
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee