



Niet-technische samenvatting 2016405

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Train het inactieve brein: Slim bewegen om de kans op dementie te verminderen
1.2 Looptijd van het project	Vijf jaar, van 01-12-2015 tot 01-12-2020
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Ziekte van Alzheimer, APOE4, Beweging, Inactiviteit, Muismodel

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	☒ Fundamenteel onderzoek
	☒ Translationeel of toegepast onderzoek
	☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☐ Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	☐ 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)	In Nederland lijden zo'n kwart miljoen mensen aan dementie. Dementie is een verzamelnaam voor een aantal ziektebeelden waarbij cognitieve vermogens worden aangetast, dat vertaald zich onder andere in verminderd functioneren van het geheugen en in desoriëntatie in tijd, plaats en persoon. De meest voorkomende oorzaak van dementie is de ziekte van Alzheimer, een neurodegeneratieve ziekte die vooral voorkomt bij ouderen. In een kleine 1-2% van de gevallen is het ontstaan van de ziekte van Alzheimer vooral toe te schrijven aan erfelijke factoren, die gevallen worden als "familiaal" aangeduid. Echter, in veruit de meeste gevallen lijkt een genetische predispositie tezamen met omgevingsfactoren verantwoordelijk voor het ontstaan van deze complexe ziekte: Die gevallen worden "sporadische Alzheimer" genoemd. De belangrijkste erfelijke factor voor het ontstaan van sporadische Alzheimer is het APOE4 allel. Dit APOE allel codeert voor een isoform van een eiwit dat onder andere belangrijk is als cholesterol
---	---

transporter: Apolipoproteïne E. Een belangrijke omgevingsfactor die de kans op de ziekte van Alzheimer vergroot is een gebrek aan beweging. Daarnaast lijkt een hoog opleidingsniveau de kans op de ziekte van Alzheimer te verlagen.

De impact van de ziekte van Alzheimers op de levenskwaliteit van patiënten en op hun direct omgeving is groot. Helaas is er tot op heden nog geen geneesmiddel beschikbaar voor de ziekte van Alzheimer, al zijn er wel enkele middelen beschikbaar die het ziekteverloop enigszins kunnen vertragen. Enkele studies hebben bovendien aangetoond dat sportinterventies en cognitieve stimulering het ziekteverloop kunnen vertragen. Een recente studie die is uitgevoerd door bewegingswetenschappers in Groningen liet bovendien zien dat een combinatie van duursport en krachtsport effectiever is dan een interventie die "slechts" uit duursport bestaat.

In deze studie zullen wij de effecten van verschillende sportinterventies in combinatie met cognitieve stimulatie onderzoeken in muismodellen voor de ziekte van Alzheimer. Onze doelstelling is om de mechanismen te ontrafelen via welke bewegingsinterventies of juist een inactieve leefstijl het ziekteverloop Alzheimer kunnen beïnvloeden. Met die kennis willen we vervolgens optimalere bewegingsinterventies ontwikkelen voor Alzheimer patiënten of mensen die een hoog risico lopen Alzheimer te ontwikkelen.

Omdat we het van groot belang vinden dat resultaten uit onze dierproeven naar de menselijke situatie vertaald kunnen worden, werken we zeer nauw samen met onderzoeksgroepen die vergelijkbare studies uitvoeren in ouderen en dementie patiënten.

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

Dit onderzoek tot fundamenteel inzicht in de interactie tussen erfelijke factoren en omgevingsfactoren in het ontstaan van complexe hersenziekten zoals de ziekte van Alzheimer. Er is daarnaast een duidelijk streven om deze kennis in vervolgprojecten in de praktijk te brengen door het verder testen en ontwikkelen bewegingsinterventies in risicogroepen en patiënten.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

In het project zal gebruikt gemaakt worden van 3 verschillende muismodellen: Standaard C57Bl6 muizen, een Alzheimer muismodel en humane APOE4 muizen. In totaal zullen tot ~3900 muizen worden gebruikt, verspreid over twaalf grote en acht kleinere experimenten.

Afhankelijk van de resultaten uit een eerste reeks experimenten wordt dit aantal muizen mogelijk naar beneden gebracht, tot ~3000. Dit kan wellicht omdat de eerste (pilot) experimenten in één keer goede resultaten kunnen geven (of een keer herhaald moeten worden). Deze experimenten worden gebruikt om methodes te optimaliseren. Daarnaast is afhankelijk van de gekozen krachtsportmethode in alle experimenten een extra controlegroep nodig (of niet).

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

De verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zijn milde stress door bij het ondergaan van een reeks gedragstesten en mogelijk milde stress door een inactiviteit inducerende vorm van huisvesting. Verder is mild ongemak door voedseldeprivatie te verwachten.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

Optimalizatie van muismodellen voor krachtsport en inactiviteit: Matig ongerief
Optimalisatie van episodische gedragstesten: Mild ongerief
Het testen van de effecten van duursport, krachtsport, combinatietherapie en fysieke inactiviteit in jonge en oude muizen: Matig ongerief
Het testen van de effecten van duursport, krachtsport, combinatietherapie en fysieke inactiviteit in Alzheimer muizen: Matig ongerief

Het testen van de effecten van duursport, krachtsport, combinatietherapie en fysieke inactiviteit in humane APOE4 muizen: Matig ongerief

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De muizen worden na afloop gedood omdat hersenweefsels, bloed, cerebrospinale vloeistof en spierweefsel geanalyseerd moeten worden

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.

De fysiologische, cellulaire en moleculaire processen die ten grondslag liggen aan de relatie tussen fysieke training en het functioneren van de hersenen kunnen zijn zeer complex en bovendien nog niet allemaal bekend, ze kunnen daardoor niet nagebootst worden via bijvoorbeeld celkweek.

4.2 **Vermindering**

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

Waar mogelijk voeren we eerst pilot studies uit om de gebruikte modellen en methodiek te optimaliseren voor de door ons gekozen muismodellen, bijvoorbeeld door krachtsportmodellen eerst in kleine groepjes oudere muizen te testen. Hierdoor kunnen we individuele variatie en daarmee de hoeveelheid dieren die we nodig hebben minimaliseren.

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.

Er is voor muizen gekozen, omdat transgene muismodellen de meest geschikte en geteste diermodellen zijn voor de ziekte Alzheimer en het APOE4 genotype. Deze (transgene) modellen zijn niet beschikbaar in andere diersoorten. Bovendien maakt de relatief korte levensspanne van muizen het mogelijk om de dieren oud te laten worden binnen het onderzoeksproject. Daarnaast zijn voor deze diersoort alle gewenste gedragstesten beschikbaar.

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

Het welzijn van de dieren wordt dagelijks gecheckt. Wanneer een dier tekenen van ernstig ongerief vertoont (Bijvoorbeeld afwijkend gedrag of drastische gewichtsafname) wordt het onder verdoving gedood.

Alle testen bevatten waar mogelijk een habituatie-fase waarin de dieren kunnen wennen aan de test en de onderzoeker, dit verminderd stress en ongerief gedurende gedragstesten.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

29 februari 2016

Beoordeling achteraf

Nee.

Andere opmerkingen

De looptijd van de vergunning is van 25 februari 2016 tot en met 1 december 2020.