Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 2016572

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Manipulatie van de specifieke moleculaire mechanismen om geheugenproblemen door slaapdeprivatie tegen te gaan
1.2	Looptijd van het project	1-8-2016 tot 31-7-2021
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Slaaptekort, brein, hippocampus, cortex, geheugenproblemen

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
- ☐ 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)

Sinds de jaren 50 is het gemiddeld aantal uren slaap per nacht afgenomen met anderhalf uur als gevolg van een toenemende druk om langer te werken en sociale bezigheden. Slaaptekort heeft grote gevolgen voor het welzijn van ons lichaam en kan zorgen voor allerlei ziekteverschijnselen zoals diabetes, verhoogde bloeddruk, geheugenproblemen en zelfs de degeneratie van hersencellen.

Recent werk heeft laten zien dat slaapdeprivatie bepaalde moleculaire processen aantast die een grote rol spelen bij het opslaan en terughalen van informatie in het brein.

Het doel van dit onderzoek is om na te gaan welke van de vele moleculaire

		processen die beïnvloed worden door een tekort aan slaap, geheugenproblemen veroorzaken als gevolg van slaaptekort. Om deze vraag te beantwoorden, zullen in dit onderzoek specifieke moleculaire mechanismen worden gemanipuleerd in het van slaap gedepriveerde brein met als doel leer- en geheugenprocessen weerbaar te maken tegen slaaptekort.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Door moleculaire mechanismen te manipuleren in specifieke celtypen en hersengebieden hopen we te achterhalen hoe het gebrek aan slaap zorgt voor geheugenproblemen. Dit zal niet alleen bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe farmaca om geheugenproblemen als gevolg van slaaptekort tegen te gaan, het kan ook bijdragen aan nieuwe therapeutische benaderingen voor normale veroudering en voor neuro-psychiatrische aandoeningen zoals schizofrenie en de ziekte van Alzheimer, die alle gepaard gaan met slaapproblemen en geheugenstoornissen.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	In het onderzoek wordt gebruik gemaakt van muizen. Het totaal aantal geschatte dieren is 1536.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Om te achterhalen welke moleculaire mechanismen ten grondslag liggen aan de geheugenproblemen, zullen dieren worden geïnjecteerd met virusdeeltjes om specifieke moleculaire mechanismen actiever of inactief te maken. Uit ervaring blijkt dat de dieren zeer snel herstellen van deze injectie en dat die dus slechts matig ongerief lijkt te veroorzaken. De proefdieren zullen daarna getraind worden in verschillende leertaken, iets wat mild ongerief veroorzaakt. Daarnaast zal een deel van de dieren gedurende vijf tot zes uur wakker gehouden worden na de training. Gebaseerd op eerder onderzoek blijkt dat mild ongerief te veroorzaken.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Leertaken, licht ongerief. Slaapdeprivatie gedurende vijf tot zes uur, licht ongerief. Operatie om virusdeeltjes te injecteren en in sommige gevallen een hersencanule aan te brengen, matig ongerief.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Na het uitvoeren van de leertaken zal hersenmateriaal verzameld worden voor immunohistochemische en biochemische analyses. Voor een deel van de analyses zal hersenmateriaal worden verzameld van niet-getrainde dieren.

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.	Het brein is een zeer complex orgaan met veel verschillende hersengebieden en celtypen, waarin via complexe moleculaire systemen informatie kan worden opgeslagen. Als gevolg van deze grote mate van complexiteit heeft men geen goede alternatieven kunnen ontwikkelen voor het gebruik van proefdieren bij het onderzoek naar leer- en geheugenprocessen en de gevolgen van slaaptekort.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden	Om inzicht te krijgen in de moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan de geheugenproblemen als gevolg van slaaptekort, beginnen we

	verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	met onderzoek waarin we specifieke processen in de gehele hippocampus manipuleren. Alleen als dat leidt tot significante effecten op gedragsniveau zullen er vervolgstudies worden gedaan. Daarin proberen we te achterhalen in welke deelgebieden van de hippocampus de problemen veroorzaakt worden. In alle andere gevallen zullen deze vervolgstudies achterwege gelaten worden.
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.	Bij leer- en geheugenonderzoek en slaaponderzoek wordt veel gebruik gemaakt van muizen met name omdat knaagdieren dezelfde slaap stadia hebben als mensen. Daarnaast is de rol van slaap bij leer- en geheugen processen identiek bij knaagdieren en mensen. Verder zullen we ook specifieke transgene muislijnen gebruiken om de precieze oorzaak van de geheugenproblemen als gevolg van slaaptekort verder te onderzoeken.
	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Dieren zullen na de virusinjecties in de hersenen pijnstillers en ontstekingsremmers krijgen om het herstel te bevorderen. Enkele dagen na de operatie zullen deze dieren weer sociaal gehuisvest worden. Dieren die naast de virale injectie ook een canule krijgen, kunnen niet in groepsverband gehuisvest worden omdat muizen aan de canules van andere muizen gaan knagen. Ter compensatie van de individuele huisvesting krijgen deze dieren extra nestmateriaal tot hun beschikking. Daarnaast laten we de dieren wennen aan de ruimtes waarin de leertaken worden uitgevoerd om stress te voorkomen. De dieren wennen dan ook aan de onderzoeker. Dat is van essentieel belang voor leer- en geheugenonderzoek.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	11 juli 2016
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Geen