Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 2016524

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	De rol van eiwit kwaliteits-controle processen voor behoud en welzijn van hersencellen
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	eiwit aggregatie, verlies van neuronen, eiwit kwaliteits-controle, veroudering

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)

Eiwitten vervullen belangrijke functies in de hersenen. Bepaalde moleculen in de hersenen herkennen afwijkende of slecht functionerende eiwitten en geven de opdracht aan de verschillende afbraakmachines in de cel om deze op te ruimen. We hebben aanwijzingen dat deze ‘kwaliteits-controle’ minder goed werkt naarmate men ouder wordt. Dit leidt tot een ophoping van afwijkende eiwitten in de cel die gaan samenklonteren, en uiteindelijk zal de hersencel hieraan dood gaan. Dit zien we onder andere bij de verschillende ouderdoms-ziekten waarbij hersenfuncties zijn aangedaan, zoals de ziekte van Huntington, ziekte van Alzheimer, en de ziekte van Parkinson.
Om te begrijpen wat er mis gaat bij deze hersenziektes, moeten we eerst meer inzicht verkrijgen in hoe de ‘kwaliteits-controle’ werkt in een gezond brein. Daarom is het doel van ons onderzoek om de ‘eiwit kwaliteits-controle systemen’ in gezonde hersenen in kaart te brengen, en vervolgens te

		begrijpen hoe hun functie verandert tijdens het ouder worden of gedurende het ziekteproces.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	In ons onderzoek zullen we proberen te begrijpen hoe de 'eiwit kwaliteits-controle systemen' gereguleerd zijn in de verschillende soorten cellen van het brein, en onderzoeken wat er mogelijk mis gaat tijdens deze processen bij veroudering of tijdens de pathogenese van aggregatie ziekten in de hersenen (met de focus op de ziekte van Huntington). Zo verkrijgen we meer inzicht in de onderliggende mechanismen die ervoor zorgen dat eiwitten niet-goed functioneren en gaan samenklonteren in ouder wordende hersenen. Daarnaast proberen we ook antwoord te krijgen op de vraag waarom het onstaan van de hersenziekten die gekenmerkt worden door samenklontering van afwijkende eiwitten gerelateerd is aan veroudering. Uiteindelijk hopen we dat de verkregen inzichten leiden tot het ontwikkelen van effectieve behandelmethoden voor deze tot nu toe ongeneeselijke ouderdomsziekten.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Voor dit onderzoek gebruiken we muizen. Maximum aantal muizen per 5 jaar: 874
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De verwachte negative gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zullen erg beperkt zijn, aangezien: - We voor het grootste deel van het project enkel wild-type muizen van een gestandardiseerde, niet-genetisch gemodificeerde lijn nodig hebben - De proefdieren niet blootgesteld zullen worden aan operaties/motorische testen/drugs behandelingen, maar alleen gedood worden Naast wild-type muizen gebruiken we muizen die de ziekte van Huntington ontwikkelen. Deze muizen zullen mogelijk licht tot matig ongerief ondervinden, uitsluitend in het symptomatisch stadium van de ziekte. Doch dit zal van korte duur zijn, omdat de muizen spoedig nadat de ziektesymptomen tot uiting komen, gedood zullen worden voor isolatie van hun hersencellen. Deze transgene muizen kunnen in principe een leeftijd bereiken van 1 jaar of ouder.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	De verwachte ernst is licht voor wild-type muizen en matig voor muizen die de symptomen van de ziekte van Huntington ontwikkelen.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden gedood om hun hersencellen te kunnen onderzoeken.

4 Drie V's

4.1	**Vervanging**	De reden waarom proefdieren (muizen) voor dit project gebruikt worden is dat deze essentieel zijn om te kunnen bepalen hoe de 'eiwit kwaliteits-

Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	controle machines' werken in het gezond houden van het brein in een levend wezen. De doelstelling zal niet haalbaar zijn wanneer gebruikt gemaakt wordt van *in vitro* alternatieven, zoals neuronale cel lijnen. Een van de belangrijkste aspecten van de studie is het bestuderen van de functionele bijdrage en regulatie van de cellulaire eiwit-kwaliteits controle systemen in de verschillenden celtypes van het brein. Hiervoor dienen wij de zelfvernieuwings- en differentiatieprocessen van de hersencellen te bestuderen, hetgeen verstoord is in de beschikbare neuronale cel lijnen. Daarnaast is het zeer beperkt mogelijk om in deze cel lijnen de complexe processen van ziekte-gerelateerde eiwitaggregatie en toxiciteit en veroudering te bestuderen. Het verkregen inzicht in hoe eiwit-kwaliteits controle systemen gereguleerd zijn in de verschillende cellen van het brein van de muis vergroot de kans aanzienlijk op een gedetaileerd begrip van hoe deze processen gereguleerd zijn in mensen, en zeer waarschijnlijk de beste mogelijkheid voor het ontwerpen en testen van nieuwe eiwit-kwaliteits controle systemen-gebaseerde therapien voor veroudering en ziekten die gekarakteriseerd worden door eiwit aggregatie en cel dood.
4.2 **Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Het kleinste aantal proefdieren noodzakelijk voor het succesvol uitvoeren van het experiment zal worden gebruikt. Uit ervaring met eerder onderzoek weten we hoeveel muizen er maximaal nodig zijn. We zullen geen proefdieren fokken, zodat we niet onnodig dieren zullen moeten afvoeren.
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.	Muizen zijn op dit moment het beste proefdier voor de studie van de menselijke 'eiwit kwaliteits-controle machines' in het brein zoals beschreven in dit onderzoek, omdat de verouderingsprocessen in de hersenen bij muizen vergelijkbaar werken als bij de mens.
Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	De dieren worden gehuisvest in groepen en er zal kooiverrijking aanwezig zijn. Muizen zullen voornamelijk in het jong-volwassen statium (leeftijd ~12 weken) gedood worden. Algemene welzijnskenmerken (bijv. aanzienljike gewichtsafnamen, mobiliteit, etc.) worden in de gaten gehouden tijdens het project.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	3 augustus 2016

Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee