Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 20172885

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Verminderde bloedtoevoer in de hersenen en dementie
1.2	Looptijd van het project	3 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Dementie; cerebrale hypoxie; carotisstenose; neuro-inflammatie; in vivo beeldvorming

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)

Risicofactoren voor hart- en vaatziekten (zoals hoge bloeddruk, diabetes, verhoogd cholesterol) en veroudering kunnen leiden tot een afname van de diameter van de carotis, het bloedvat dat verantwoordelijk is voor de toevoer van zuurstofrijk bloed naar de hersenen. Het kleiner worden van de carotis wordt een carotisstenose genoemd en wordt geassocieerd met een verminderde bloedstroom in de hersenen, geheugenverlies en dementie.

Geheugenverlies en dementie zijn grote beperkingen die vaker voorkomen door veroudering van de bevolking. Er is (nog) geen adequate behandeling voorhanden. Het is daarom van groot belang om het onderliggende ziektemechanisme beter te begrijpen. De rol die microgliacellen, de immuuncellen van de hersenen, hierbij spelen is nog onbekend. Er is bij

		eerdere studies bewijs gevonden dat deze cellen beschadigd raken wanneer ze blootgesteld worden aan te weinig zuurstof. Daarom zal dit project de rol van microgliacellen bij een carotisstenose onderzoeken.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	We verwachten te bepalen of microgliacellen een beschermende of een schadelijke invloed hebben op de bloedvaten en zenuwcellen in de hersenen bij een verminderde bloedtoevoer naar de hersenen. Verdere kennis over de rol van microgliacellen in deze ziekte zullen leiden tot nieuwe studies die de werking van microgliacellen zullen remmen danwel bevorderen. Vanuit dit project kunnen hopelijk toekomstige behandelmogelijkheden ontstaan die zich richten op microgliacellen.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Voor de studie worden maximaal 224 muizen gebruikt over een periode van 3 jaar.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	In dit project wordt gebruikt gemaakt van genetisch gemodificeerde dieren. Deze dieren heb een verandering in de genen ondergaan waardoor er fluorescentie tot uiting komt in de cellen van interesse. We hebben deze muizen in eerdere studies onderzocht en er wordt geen ongerief verwacht ten aanzien van dit fluorescentie kenmerk. De muizen in de studie zullen operaties ondergaan. Deze operaties worden uitgevoerd onder anesthesie waardoor er geen directe negatieve effecten worden verwacht door de operatie. De consequenties van de operaties zullen echter leiden tot ongerief voor de geopereerde muis door verminderde bloedtoevoer naar de hersenen. Dit gaat gepaard met gewichtsverlies en stoornissen in het geheugen, zoals verwacht bij het ontwikkelen van de ziekte. Eén deel van de dieren zal ook behandeld worden met een geneesmiddel om het aantal microgliacellen te verminderen terwijl de andere groepen een placebo behandeling krijgen. Het geneesmiddel wordt op dit moment getest in mensen en is eerder al getest in verschillende dierstudies waarbij er geen ongerief voor de dieren wordt gerapporteerd.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	De operaties worden ingedeeld in de categorie "matig ongerief ". De gevolgen van de operaties worden ingedeeld in de categorie
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Euthanasie. De dieren worden aan het einde van de studie opgeofferd omdat de hersenen nodig zijn voor verder moleculair onderzoek.

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	Onze studie is gericht op de interactie tussen verschillende cellen bij verminderde bloedtoevoer naar de hersenen en de invloed van het toedienen van een geneesmiddel tijdens de ontwikkeling van een ziekte. Er is geen alternatieve methode voor deze studie. Daarnaast worden ook de geheugenfuncties geëvalueerd om het potentiële effect van de behandeling te beoordelen.

	gebruikt kunnen worden.	
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Hetzelfde dier wordt gebruikt voor het onderzoeken van verschillende parameters tijdens dit project. Er worden immers een aantal experimenten uitgevoerd op hetzelfde dier: geheugen taken, beeldvorming, bloedafname en analyse van de hersencellen. Het aantal dieren nodig per groep wordt berekend op basis van eerdere studies en bestaande publicaties om te garanderen dat het juiste aantal dieren (niet te viel, niet te minder) wordt gebruikt.
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.	De muizen die we gaan gebruiken in dit onderzoek zijn transgene dieren die een fluorescerend eiwit in de cellen van interesse hebben. Dit maakt het mogelijk de cellen in levende muizen te volgen en dit geeft meer informatie dan de standaard beeldvormendetechnieken. De muizen ondergaan een erkende chirurgische operatie op het gebied voor het veroorzaken van verminderde bloedtoevoer naar de hersenen. Dit is een erkend model in dit onderzoeksveld. De combinatie van deze chirurgische operatie en de transgene muis is een perfecte combinatie voor het bereiken van de doelen van het voorgestelde onderzoek.
	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	De kans op lijden of pijn wordt tot een minimum beperkt door een combinatie van verdoving, pijnbestrijding, optimale huisvesting, termineren van dieren in aparte ruimten en het wekelijks inspecteren van het welzijn van de dieren.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	30 oktober 2017
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee