



Niet-technische samenvatting 20171784

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project Primaire celweek als model voor hersenziektes
- 1.2 Looptijd van het project 5 jaar
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) Muis, rat, neuron, glia, celweek

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
- ☐ 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)
- Neurologische aandoeningen zijn grofweg te verdelen in *neuropsychiatrische ziektes* zoals schizofrenie, autisme, 'attention deficit hyperactivity disorder' (ADHD) en depressie, en *neurodegeneratieve ziektes* zoals de ziektes van Parkinson en Alzheimer, amyotrofe laterale sclerose (ALS) en multiple sclerose (MS). Het gaat hier om complexe aandoeningen waarvan de oorzaak slecht begrepen is en waarvoor nog geen genezing bestaat. Behandeling is vooral gericht op het bestrijden van de symptomen. Hersenziektes komen relatief vaak voor, bij 0.1-10% van de bevolking, en de verwachting is dat dit voor sommige ziektes (Alzheimer en depressie) alleen maar toe zal nemen. Hoewel ze meestal gezien worden als verschillende ziektes, laat recent onderzoek zien dat er veel overlap bestaat. Dit blijkt uit het feit dat ze (i) vaak samen voorkomen bij dezelfde patiënt, (ii) veel gedeelde risicogenen kennen, en (iii) allemaal te maken lijken te hebben met een verstoorde ontwikkeling of verstoord functioneren van zenuwnetwerken.

Zenuwnetwerken in de hersenen zijn groepen zenuwcellen of neuronen die in contact staan met elkaar en onderling communiceren. Daarnaast zijn er niet-neuronale cellen (gliacellen) die een cruciale rol spelen bij zowel de aanleg als het functioneren van deze zenuwnetwerken. Er zijn de laatste jaren honderden genmutaties (veranderingen in het erfelijke materiaal) ontdekt die verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van neuropsychiatrische en neurodegeneratieve ziektes. Dit is de aanleiding voor ons onderzoek, waarbij we de functionele bijdrage van deze genmutaties willen bestuderen in zowel neuronen als gliacellen. De nadruk ligt hierbij op functies in de ontwikkeling en het functioneren van zenuwnetwerken omdat daar de aanknopingspunten lijken te liggen voor effectievere behandeling en mogelijk genezing van een groot aantal hersenziektes.

Dit onderzoek zal plaatsvinden in celkweken, omdat het hierdoor mogelijk is om de directe functie van genen op de ontwikkeling en het functioneren van het zenuwnetwerken te onderzoeken. Hiervoor zullen muizen- en rattenneuronen op kweek gezet worden, al dan niet in combinatie met gliacellen. Vervolgens kunnen door genetische manipulaties of farmacologische behandelingen specifieke genen 'aan- of uitgezet worden' en het effect daarvan bestudeerd worden. We bestuderen morfologische en functionele veranderingen in de cellen met microscopische, moleculaire en fysiologische technieken.

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

Wetenschappelijk belang

Deze studie levert fundamenteel wetenschappelijk inzicht in de rol van risicogenen voor de functie van zenuwcellen in hersenaandoeningen. De directe opbrengsten zijn (1) nieuwe moleculaire aangrijpingspunten voor mogelijke interventies (behandelingen), en (2) nieuwe cel modellen voor het testen van interventies.

Maatschappelijk belang

Geen enkele hersensaandoening is op dit moment te genezen, en bestaande therapieën zijn vooral gericht op het behandelen van de symptomen. Het is de vraag of hersenziektes ooit te genezen zijn, en het is heel belangrijk dat behandelingen vroeg kunnen worden ingezet, zodra de vroegste symptomen van de ziekte zichtbaar zijn. Wij verwachten dat onze inzichten in verstoorde neuronale netwerken precies dit zullen opbrengen: een betere behandeling van hersenziektes in een vroeg stadium, en dus een betere prognose voor de patiënt.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Voor dit onderzoek zijn maximaal 30.000 muizen en 900 ratten nodig.

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

De dieren zullen worden gedood om weefsel te verzamelen.

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

Licht ongerief bij 100% van de dieren.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Alle dieren zullen direct aan het begin van het onderzoek worden gedood om weefsel te verzamelen.



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.

Dit onderzoek zal plaatsvinden in primaire celkweken. Voor zenuwcellen bestaan geen oneindig delende cellijnen, en om hun functie te kunnen bestuderen op een manier die representatief is voor hun functioneren in de hersenen is het nodig om ze te verzamelen uit levende dieren. Cellen uit levende dieren gedragen zich in kweek hetzelfde als in het dier, en alleen zo is het mogelijk om de rol van ziektegenen te onderzoeken op het ontwikkelen en functioneren van zenuwnetwerken op een manier die relevant is voor de ziekte. Op de lange termijn (op zijn vroegst na vijf jaar), is het wellicht mogelijk dat humane zenuwcellen uit huidcellen gemaakt worden die dezelfde eigenschappen hebben als echte zenuwcellen, maar deze techniek staat momenteel nog teveel in de kinderschoenen om als vervanging te kunnen dienen.

4.2 Vermindering

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

Door de statistisch onderbouwde groepsgrootte en onze eerder opgebouwde ervaring kunnen we het aantal benodigde dieren zo klein mogelijk houden. Waar mogelijk zullen de cellen worden gebruikt door meerdere onderzoekers. Op deze manier word zo efficiënt mogelijk omgegaan met het beschikbare materiaal.

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.

We maken gebruik van de muis en rat als proefdier. Muizen zijn de enige zoogdierensoort waarin genetische manipulatie op grote schaal mogelijk is. Daardoor bestaan er op dit moment veel mutante muismodellen die relevant zijn voor ons onderzoek, en zijn de noodzakelijke primaire celkweektechnieken en genetische interventietechnieken ontwikkeld. Voor sommige specifieke doeleinden is het noodzakelijk dat ratten worden gebruikt. Dat kan zijn omdat sommige zenuwnetwerkparameters beter uitleesbaar zijn in rattenzenuwnetwerken, bv. omdat contactplaatsen groter zijn, of omdat de gliacellen langduriger in staat zijn zenuwnetwerken te ondersteunen.

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

Om stress en ongerief tot een minimum te beperken worden de dieren zoveel mogelijk sociaal gehuisvest, en worden de dieren verzorgd en gecontroleerd door bevoegd en competent personeel dat onmiddellijk zal ingrijpen wanneer de dieren meer dan verwacht ongerief ondervinden.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

23 november 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee