



Niet-technische samenvatting 20172426

1 Algemene gegevens

- | | | |
|-----|--------------------------|---|
| 1.1 | Titel van het project | Fysiologie en pathofysiologie van zenuwuitlopers in gezonde en gedemyeliniseerde toestand |
| 1.2 | Looptijd van het project | 5 jaar |
| 1.3 | Trefwoorden (maximaal 5) | Hersenen, axon, ionkanalen, elektrofysiologie, multiple sclerosis |

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 |
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*

3 Projectbeschrijving

- | | | |
|-----|---|--|
| 3.1 | Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang) | Hersenen zijn opgebouwd uit grijze en witte stof. Grijze stof bestaat voornamelijk uit zenuwcellen terwijl witte stof alle uitlopers van deze zenuwcellen bevat. De zenuwceluitlopers, hier verder 'axonen' genoemd, verbinden de verschillende hersengebieden met elkaar zodat ze met elkaar kunnen communiceren. Communicatie vindt plaats met elektrische impulsen welke ook opgewekt worden door de axonen. De meeste axonen zijn gewikkeld in een isolerende vetachtige substantie, myeline genaamd. Door deze isolatie is een tien- tot wel honderdvoudige versnelling van elektrische impulsen mogelijk en is de informatie-uitwisseling sneller én effectiever. In dit project willen we de belangrijke interactie tussen axonen en myeline precies in kaart brengen. Daarbij richten we ons op vier doelstellingen. Ten eerste willen we weten wat de opbouw is van axonen en de omhullende myelinelaag en wat de interactie is tussen myeline en axonen. Ten tweede willen we bestuderen hoe deze interactie verandert op cellulair niveau tijdens |
|-----|---|--|

myeline-gerelateerde ziektes zoals multiple sclerosis (MS). Ten derde willen we weten hoe zulke cellulaire veranderingen bepaalde hersenfuncties, zoals bijvoorbeeld het opslaan van nieuwe informatie en geheugen, beïnvloeden. Tot slot willen we, met de aldus verzamelde nieuwe inzichten, bepalen of farmacologische behandeling de hersenfuncties tijdens myelineverlies kan helpen behouden en of myelinevorming kan worden gestimuleerd. In samenwerking met een internationaal team van MS-specialisten en onderzoekers zullen we daarom specifieke farmacologische stoffen onderzoeken die mogelijk in de nabije toekomst als medicijn zouden kunnen worden ingezet.

- | | | |
|-----|---|--|
| 3.2 | Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | De resultaten van het project zullen onze fundamentele wetenschappelijke inzichten vergroten in de interactie tussen myeline en het axon. De aldus gegenereerde kennis zal, naar verwachting, ook een bijdrage leveren aan het formuleren van nieuwe behandelingen van cognitieve klachten bij myeline-gerelateerde ziektes, zoals MS. |
| 3.3 | Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? | In de experimenten maken we gebruik van (transgene) ratten en muizen, met een maximaal aantal van in totaal 4000 muizen en 2000 ratten over een periode van vijf jaar. |
| 3.4 | Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? | Negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren worden veroorzaakt door de chirurgische ingrepen of door het verlies van myeline door (en ten behoeve van) het experiment. Dit laatste kan leiden tot milde symptomen zoals een verminderd reactievermogen, veranderingen in motoriek of gewichtsverlies. |
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | We verwachten dat een groot deel van dieren (muis 61%; rat 56%) maximaal matig ongerief zal ondervinden en de andere dieren licht ongerief (muis 39%; rat 44%). |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | Dieren worden gedood onder anesthesie, waarna de hersenen worden uitgenomen en verder worden geanalyseerd. |

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. | Hersenenfuncties zijn afhankelijk van complexe mechanismen op celniveau waarbij meerdere celtypen onderling sterk samenwerken (anatomisch en functioneel), en van de communicatie tussen verschillende hersengebieden. Specifiek voor dit onderzoek is dat verdwijning van de myelinelaag een proces is waarbij meerdere celtypen tegelijkertijd een rol spelen. Er bestaan geen goede proefdiervrije methoden om de rol van myeline nauwgezet te bestuderen en om de gevolgen van het verlies van myeline na te bootsen. |
| 4.2 | Vermindering
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt. | Voorafgaand aan de uitvoering van een experiment zullen we statistische analyses uitvoeren om er zeker van te zijn dat we met het minimaal benodigd aantal dieren tot wetenschappelijk goed onderbouwde resultaten kunnen komen. Om het aantal en type experimenten te reduceren werken we ook met computersimulaties. De voorspellingen uit deze simulaties kunnen het aantal benodigde dierproeven significant reduceren. |

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 basale eigenschappen van de hersenen van muis, rat en mens zijn in veel opzichten gelijk. Daarnaast zijn muizen en ratten bijzonder geschikt voor gedragsexperimenten, waarbij het effect van genetische modificaties op gedrag kan worden onderzocht. Er is internationaal bijzonder veel kennis beschikbaar en bruikbaar over hersenen van knaagdieren. Daarbij heeft het model in muizen vele voordelen; de demyelinisatie – het wegnemen van myeline – is goed te doseren, uitstekend reproduceerbaar en te vergelijken met andere internationale studies. Ten slotte is het heel belangrijk dat het myelineverlies ook omkeerbaar is en we daarmee kunnen onderzoeken hoe myeline weer herstelt. Bovendien verrichten we ook metingen aan neuronen van de mens (uit intact hersenweefsel verkregen uit epilepsieoperaties) en kunnen we op deze manier sommige van onze bevindingen direct vergelijken met resultaten uit het knaagdieronderzoek. |

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

De experimenten zullen worden uitgevoerd op een wijze die zo min mogelijk ongerief bij de dieren veroorzaakt. Waar mogelijk worden de dieren in groepen gehuisvest en wordt een verrijkte huisvestingsomgeving aangeboden, wat hun welzijn bevordert. In geval van chirurgische ingrepen worden de dieren verdoofd, krijgen ze pijnstillers en wordt hun welzijn dagelijks gecontroleerd. De experimenten worden uitgevoerd door bevoegd, ervaren en competent personeel. Als zich onverwachte omstandigheden aandienen worden additionele maatregelen getroffen en wordt indien nodig, in overleg met de Artikel 13-functionarissen en de lokale toezichthouders, besloten tot levensbeëindiging. |

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

| 23 november 2017 |

Beoordeling achteraf

| Nee |

Andere opmerkingen

| Nee |