



Niet-technische samenvatting 20173404

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Het ontrafelen van moleculaire mechanismen die aan de basis van de ontwikkeling en functie van zenuwcellen staan
1.2 Looptijd van het project	Looptijd 5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Zenuwcellen, centraal zenuwstelsel, hersenontwikkeling, hersenziekten

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
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☐ 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)	Onze hersenen en ons ruggenmerg, samen aangeduid als het centrale zenuwstelsel, bevatten miljarden hersencellen. Hersencellen vormen gespecialiseerde structuren waarmee ze onder andere in contact staan met andere hersencellen. Door middel van deze structuren geven ze signalen aan elkaar door. Het transport van bouwstenen en signaalstoffen is essentieel voor het maken van deze structuren en het overbrengen van signalen. Hersencellen blijven zich tijdens hun volledige levensduur aanpassen om hun vele complexe functies uit te kunnen voeren en om te overleven. De ontwikkeling en werking van hersencellen wordt op moleculair niveau
---	---

bepaald. Verstoringen op moleculair niveau kunnen de ontwikkeling en werking van hersencellen op een specifieke manier beïnvloeden, wat kan leiden tot een neurologische aandoening. Door te begrijpen welke moleculaire processen ten grondslag liggen aan de complexe werking van hersencellen, en in het bijzonder het transport binnen de cel, komen we meer te weten over hun functioneren in zowel het gezonde als het zieke zenuwstelsel. Deze kennis legt de basis voor het verkennen van nieuwe manieren om neurologische aandoeningen te behandelen.

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

Gebaseerd op ons vorige werk, onze specialistische kennis en beschikbare infrastructuur zijn er een aantal specifieke doelstellingen. Zo willen we bepalen welke moleculen verantwoordelijk zijn voor het transport binnen hersencellen. Ook willen we bepaalde transportmoleculen kunstmatig laten binden aan hun moleculaire vrachten, om het vrachtverkeer naar contactpunten tussen hersencellen (zogenaamde 'synapsen') te reguleren en transportdefecten in zieke hersencellen te herstellen. We zullen moleculen karakteriseren die de afgifte van moleculaire vrachten bij synapsen reguleren en kijken hoe zij bijdragen aan de sterkte van de synaps, omdat de sterkte van de synaps mede bepaald wordt door de aanlevering van bouwstenen en signaalstoffen. Daarnaast willen we de relatie tussen gespecialiseerde, hersencel-specifieke structuren en transport onderzoeken in gezonde en zieke hersencellen. Tot slot evalueren we wat er precies mis is met bepaalde zieke hersencellen, en willen we cellulaire mechanismen identificeren die mogelijk betrokken zijn bij misvorming van het brein als gevolg van mutaties in specifieke genen.

Deze inspanningen zullen leiden tot beter begrip van het functioneren en de ontwikkeling van hersencellen, wat als basis dient voor het verkennen van nieuwe therapeutische mogelijkheden voor neurologische aandoeningen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Naar schatting zijn maximaal 6500 ratten en maximaal 4715 muizen nodig. Hiervan zijn maximaal 1750 dieren volwassen. De rest is embryonaal.

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

We verwachten geen negatieve gevolgen voor het welzijn van de dieren. Het doden van de dieren wordt door getrainde onderzoekers uitgevoerd en veroorzaakt geen pijn voor de dieren.

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

We verwachten dat de dieren licht ongerief ervaren tijdens de handeling waarbij ze worden gedood.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dierproef in dit onderzoek bestaat uit het isoleren van zenuwweefsel nadat de dieren gedood zijn.

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 onderzoek wordt verricht op hersencellen. Hersencellen zijn niet-delende cellen. Dit houdt in dat ze niet vermeerderd kunnen worden. Daarom moeten er herhaaldelijk nieuwe hersencellen geïsoleerd worden uit dieren.

Omdat de omgeving van de hersencel belangrijk is voor zijn functioneren, bestuderen we de rol van de geselecteerde moleculen ook in de context van weefsels. Momenteel kunnen we een soortgelijke situatie niet nabootsen in een kweekschaal. Daarom zijn we gebonden aan het gebruik van proefdieren.

Vervangende technieken zijn momenteel in ontwikkeling, maar hebben zich nog onvoldoende bewezen om de komende vijf jaar bij te kunnen dragen aan betrouwbare onderzoeksresultaten.

4.2 Vermindering

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

Onze onderzoeksplannen zijn gebaseerd op uitgebreid vooronderzoek; indien mogelijk worden verkennende experimenten uitgevoerd in niet-zenuwcellijnen voordat de overstap naar gekweekte hersencellen wordt gemaakt. Vervolgens maken we gebruik van kleinschalige 'pilot' experimenten om onze methoden te optimaliseren en te berekenen hoeveel dierlijk materiaal minimaal nodig is om met onze experimenten tot wetenschappelijk verantwoorde conclusies te komen.

Als blijkt dat onze kandidaat-moleculen een belangrijke, nog onbekende rol spelen in de ontwikkeling en werking van hersencellen, maken we de overstap naar volledige breinstructuren. Hierbij maken we gebruik van de nieuwste technieken en hoogwaardig materiaal en gereedschap om de hoeveelheid proefdieren te minimaliseren.

Tenslotte stemmen we al onze dierproeven af binnen onze onderzoeksgroep en met andere groepen op de campus, zodat de weefsels van een dier optimaal worden 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.

Ratten en muizen lijken qua ontwikkeling van hun zenuwstelsel sterk op de mens. Dit maakt hun hersencellen en weefsels uitermate geschikt om fundamentele moleculaire processen in zenuwstelsels te bestuderen, die in veel gevallen te vertalen zijn naar het functioneren van zowel gezonde als zieke zenuwstelsels in de mens. We hebben bovendien veel ervaring met proeven met ratten en muizen, waardoor we efficiënt kunnen werken.

Voor de verdere verfijning van onze dierproeven gebruiken we gekweekte hersencellen van ratten, omdat deze een hogere opbrengst hebben per dier dan muizen. In het geval van weefsels gebruiken we muizen, omdat dit de

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

internationale standaard is, waardoor ons onderzoek beter te vergelijken is.

De dierproef, dus het doden, wordt uitgevoerd door bevoegd, ervaren en competent personeel volgens de wettelijke richtlijnen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

29 november 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee