



Niet-technische samenvatting 20173847

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Vorming en veranderingen van remmende hersenverbindingen
1.2 Looptijd van het project	Looptijd 5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Hersenverbindingen, hersenontwikkeling, hersenziekte,

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)	Hersencellen in het brein communiceren met elkaar door middel van verbindingen die we <i>synapsen</i> noemen. In een synaps wordt een signaal van de ene hersencel (de ‘zender’) omgezet naar signalen in de volgende hersencel (de ‘ontvanger’). Elke hersencel ontvangt ~10.000 synaptische signalen en stuurt signalen naar evenzoveel andere hersencellen, waardoor er complexe netwerken ontstaan. Hersenverbindingen liggen niet vast, maar synapsen veranderen voortdurend. Synapsen kunnen sterker of zwakker worden, en er kunnen ook synapsen gevormd of verwijderd worden. Elke keer als we iets meemaken en/of iets leren, veranderen de synapsen in ons brein een klein beetje. Daardoor reageren
---	--

onze hersencellen een volgende keer net iets anders, waardoor uiteindelijk ons gedrag verandert.

Om deze leer- en aanpassingsprocessen in de hersenen te begrijpen is het van belang om een onderscheid te maken tussen stimulerende (*excitatoire*) en remmende (*inhibitoire*) synapsen. De stimulerende synapsen zijn veruit in de meerderheid en er is redelijk veel over deze synapsen bekend. Het wordt echter steeds duidelijker dat juist de remmende synapsen een cruciale rol spelen in het leer- en aanpassingsvermogen van ons brein. We weten nog te weinig over de remmende synapsen.

In veel hersenziekten gaat er iets mis op het nivo van de synaps. Voorbeelden hiervan zijn epilepsie, autisme, schizofrenie, en de ziekte van Alzheimer. Om te begrijpen hoe deze ziektes ontstaan, en belangrijker: hoe we ze uiteindelijk kunnen voorkomen of genezen, moeten we beter begrijpen hoe synapsen gevormd worden en hoe ze kunnen veranderen. De focus van ons onderzoek ligt op de remmende, inhibitoire, synapsen. We proberen de moleculen te identificeren die een rol spelen in de vorming en aanpassing van deze synapsen en signaalroutes te ontrafelen die belangrijk zijn voor het leer- en aanpassingsvermogen van onze hersenen.

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

In dit onderzoek bestuderen wij de processen die plaatsvinden tijdens de vorming van synapsen en we identificeren de signaalmoleculen die een rol spelen in veranderingen in deze synapsen. Dit doen we op verschillende manieren. We maken synapsen zichtbaar onder de microscoop en we volgen de veranderingen in hun aantal, vorm en grootte. We identificeren en analyseren moleculen die betrokken zijn bij synaptische veranderingen en we analyseren wat er gebeurt als we veranderingen aanbrengen. We meten ook de elektrische signalen die door de synapsen worden overgebracht in de hersencellen. Door het identificeren van belangrijke signaalmoleculen en het ontrafelen van signaalroutes kunnen we beter begrijpen wat er gebeurt als het brein zich aanpast, zoals tijdens de ontwikkeling en tijdens leren, of als gevolg van een ziekte of verwonding.

Dit onderzoek moet leiden tot een beter begrip van de werking van het brein en bijdragen tot het ontwikkelen van eventuele behandelingen van hersenziekten.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Er zijn maximaal 2080 muizen en 520 ratten nodig.

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

De dieren worden naar het lab vervoerd en daar gedood ten behoeve van het verkrijgen van hersenweefsel.

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

Verwacht ongerief is voor alle dieren licht.

3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden gedood en hun hersenen worden uitgebreid 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.	De vorming en aanpassing van synapsen zijn ingewikkelde processen. De vorming van synapsen wordt sterk beïnvloed door de omgeving van de hersencellen (het omringende hersenweefsel) en die is helaas niet in kweekschalen na te bootsen. Hierdoor blijft het gebruik van intact hersenmateriaal van proefdieren voor deze experimenten noodzakelijk. Voor de interpretatie van onze data (de gevolgen van synaptische veranderingen voor de functie van de hersencellen) maken we gebruik van computermodellen.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	We onderzoeken eerst de werking van de moleculen in kweekschalen. Na literatuurstudie voeren we gefaseerde studies uit in kleinschalige dierstudies, waarbij we bepalen wat nodig is om wetenschappelijk verantwoorde conclusies te kunnen trekken. Indien mogelijk maken we gebruik van computermodellen.
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 proeven met muizen en ratten voeren we uit in goed opgezette experimenten waarmee we ruime ervaring hebben. Muizen en ratten zijn zeer geschikt als modeldier, omdat de moleculaire processen die synaptische plasticiteit reguleren in deze knaagdieren sterk overeenkomen met die in 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 intensief geobserveerd, de dieren worden in groepen gehuisvest en er is kooiverrijking (speelmateriaal). We controleren dagelijks hun welzijn. In het geval van onverwachte omstandigheden treffen we maatregelen of wordt in overleg met de toezichthouders besloten tot levensbeëindiging. De experimenten worden uitgevoerd door bevoegd, ervaren en competent personeel.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum 19 december 2017

Beoordeling achteraf Nee

Andere opmerkingen

Nee