



Niet-technische samenvatting 2017824

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Mechanismen van neuropeptideafgifte en -transport
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Knaagdier, Neuropeptiden, Elektrofysiologie, Life-cell imaging, In-vivo imaging

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)	Neuropeptiden zijn signaalstoffen die door zenuwcellen in de hersenen worden gemaakt en afgegeven. Deze signaalstoffen hebben invloed op gedrag, gevoel en ontwikkeling. Afwijkingen in de neuropeptideafgifte kan ernstige hersenaandoeningen veroorzaken zoals epilepsie, angststoornissen en autisme. Het niet duidelijk hoe neuropeptiden worden afgegeven door zenuwcellen. In deze studie willen we de mechanismen die ten grondslag liggen aan neuropeptide-afgifte in de hersenen onderzoeken. Met microscopische technieken onderzoeken we wanneer, waar
---	--

en hoe neuropeptiden worden afgegeven. Om dit goed te kunnen doen is het nodig dat de hersengebieden intact blijven zodat we het effect van neuropeptideafgifte en ontvangen van de neuropeptiden door andere hersencellen kunnen bestuderen. Er zijn verschillen de neuropeptiden, één ervan is oxytocine. Oxytocine is betrokken bij onder andere schizofrenie, autisme en angststoornissen. Oxytocine wordt in deze studie gebruikt als modelsysteem om neuropeptideafgifte te leren begrijpen.

Doel van het onderzoek is 1) begrijpen hoe neuropeptiden worden afgegeven in de hersenen en wat er mis gaat als de signalering via bijvoorbeeld het neuropeptide oxytocine verstoord is, en 2) nieuwe inzichten verwerven die bijdragen aan de diagnose en behandeling van aan neuropeptiden gerelateerde hersenaandoeningen.

Voor deze studie is het gebruik van muizen en ratten nodig.

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

Deze studie levert fundamenteel wetenschappelijk inzicht in neuropeptideafgifte en de effecten van neuropeptiden op de activiteit van hersennetwerken, zoals leren en geheugen, voedselinname en de regulatie van emoties. We verwachten dat ons onderzoek inzicht zal geven in de mechanismen die ten grondslag liggen aan hersenaandoeningen veroorzaakt door het disfunctioneren van neuropeptide-afgifte en bijdraagt aan de ontwikkeling van nieuwe diagnostische en therapeutische middelen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Voor dit onderzoek zijn maximaal 3693 muizen en 438 ratten nodig.

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

Het onder adequate verdoving en pijnstilling injecteren van virale DNA constructen in de hersenen gaat gepaard met matig ongerief. De *in vivo* metingen van neuropeptide-afgifte zullen gering ongerief veroorzaken.

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

Matig ongerief bij 100% van de dieren.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Alle dieren zullen ten behoeve 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

Het doel van dit onderzoek is om de mechanismen van neuropeptide-afgifte en het effect van deze afgifte op de ontvangende hersengebieden te bestuderen. Hiervoor is het belangrijk dat de hersengebieden intact blijven.

proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

Er zijn zoveel mogelijk metingen uitgevoerd in *in vitro*-preparaten, waaronder zenuwcellen verkregen uit stamcellen. Deze preparaten zullen we, zolang de onderzoeksvraag het toestaat, blijven gebruiken om het aantal proefdieren te verminderen.

Echter, een aantal processen doet zich alleen voor in een intact brein en om deze processen te kunnen bestuderen zijn levende dieren onontbeerlijk. Voor de onderzoeksvragen in deze studie zijn op dit moment geen niet-invasieve technieken beschikbaar waarmee neuropeptideafgifte en activiteiten van zenuwcellen bestudeerd kunnen worden.

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. Naast de metingen bij levende dieren, waarbij dieren meerdere malen gemeten kunnen worden, zullen we ook metingen uitvoeren in hersenplakken. Hersenplakken kunnen we in leven houden, zodat we meer experimenten kunnen uitvoeren per proefdier. Zo zijn er minder dieren nodig.

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 als proefdier, omdat dit het best bestudeerde proefdier is op het gebied van de neurobiologie. Hierdoor kunnen we de resultaten vergelijken met andere (inter)nationale onderzoekslaboratoria. De beschikbaarheid van transgene muizenmodellen is essentieel om onderzoek te kunnen doen naar de mechanismen van neuropeptide-afgifte.

In één specifiek geval zullen we gebruik maken van ratten: als tijdens het onderzoek van het neuropeptide oxytocine blijkt dat de expressie van oxytocine in de muizenhersen niet hoog genoeg is om dit te kunnen waarnemen, zullen we ratten gebruiken, omdat ratten dit neuropeptide in veel hogere mate tot expressie brengen dan muizen.

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 te reduceren:

- (1) krijgen alle dieren de tijd om te acclimatiseren en te wennen aan de onderzoeker en testomgeving;
- (2) worden de dieren zoveel mogelijk sociaal gehuisvest;
- (3) zal voor, gedurende en na chirurgische ingrepen, een adequate pijnstilling worden toegepast;
- (4) zullen de dieren gedurende het hele experiment goed in de gaten worden gehouden door bevoegd en competent personeel dat zal ingrijpen als de dieren meer dan verwacht ongerief ondervinden.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	7 maart 2017
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee