Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 20171045

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	De werking en regulatie van leren in het visuele systeem
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Synaps, leervermogen, kritische periode, visueel systeem

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- ☒ 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)

Het brein heeft een ongeëvenaard vermogen zich aan te passen aan een continu veranderende omgeving. Hieraan ten grondslag liggen de aanleg, verfijning en herstructurering van netwerken van zenuwcellen (‘neuronale netwerken’). Door dit aanpassingsvermogen kan ons brein zich ontwikkelen, kennis vergaren, nieuwe vaardigheden leren en, tot op zekere hoogte, herstellen van schade.
Het doel van dit project is het verkrijgen van inzicht in deze processen. Wij richten ons op twee fundamentele vragen: 1) hoe leidt het aanpassen van neuronale circuits tot het vergaren van kennis of het leren van vaardigheden? 2) Hoe past het brein zijn leervermogen zodanig aan dat het juist op belangrijke momenten het beste leert (bijvoorbeeld tijdens bepaalde stadia in de ontwikkeling of na beloning of straf)?
Om deze vragen te bestuderen willen wij onderzoek doen aan jonge en

		volwassen muizen. Er is veel kennis beschikbaar over het visuele systeem van deze dieren: waar en hoe informatie verwerkt wordt. Dit maakt ze uitermate geschikt om te bestuderen waar en hoe leerprocessen plaatsvinden, en hoe het lerend vermogen wordt vergroot of verkleind tijdens bepaalde ontwikkelingsfasen of onder bepaalde omstandigheden. Dit project zal nieuwe fundamentele inzichten in de werking van de hersenen opleveren. In het bijzonder zullen wij inzicht krijgen in hoe leerprocessen plaatsvinden en welke moleculaire en cellulaire mechanismen daarbij betrokken zijn.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Het wetenschappelijk belang ligt vooral in het vergroten van onze kennis op het gebied van leerprocessen, artificiële intelligentie, brain-machine interfaces, neuro-informatica en softwareontwikkeling. Het maatschappelijk belang, op termijn, is het ontwikkelen van manieren om plasticiteit in het brein te vergroten voor therapeutische doeleinden. Om enkele voorbeelden te geven: de kritische periode voor het leren zien met twee ogen (waardoor diepte zien mogelijk is) eindigt bij mensen rond het achtste levensjaar. Als dit proces niet goed verloopt, ontstaat een lui oog (sterk verminderd gezichtsvermogen in een oog). Dit gebeurt bij 2-4% van alle mensen. Doordat één oog al niet goed functioneert bij deze mensen is de kans op slechtziendheid in beide ogen op latere leeftijd groter. Nieuwe manieren om plasticiteit te vergroten kunnen helpen om deze mensen weer beter te laten zien. Ook verschillende ontwikkelingsstoornissen van het brein, zoals autisme en intellectuele achterstand, ontstaan tijdens kritische periodes in de menselijke ontwikkeling. Inzicht in hoe leerprocessen in die periodes verlopen en in het begin en einde van die periodes, kan aanknopingspunten opleveren voor therapieën. Verder kan het vergroten van plasticiteit bijdragen aan het verbeteren van regeneratieve therapeutische behandelingen, bijvoorbeeld na hersenschade of bij neurodegeneratieve ziekten als alzheimer en Parkinson. Op dit moment wordt veel onderzoek gedaan naar mogelijkheden om het gezichtsvermogen van blinden te herstellen, zoals door re-activatie van het netvlies of door het stimuleren van de visuele hersenschors via elektroden. Als we weten hoe we het leervermogen van het visuele systeem kunnen versterken, komt data deze therapieën zeer ten goede.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Maximaal worden 7533 muizen gebruikt, waarvan 1300 in de embryonale fase.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Een deel van de experimenten omvat chirurgische ingrepen die, bij het ontwaken uit de narcose, ongerief kunnen veroorzaken. Hierbij wordt pijnbestrijding gebruikt. Bij de experimenten kan ongerief ontstaan doordat de kop van het dier gefixeerd is of omdat een negatieve prikkel gegeven moet worden tijdens het leerproces. Een deel van de experimenten zal zonder narcose (maar waar nodig met pijnbestrijding) worden uitgevoerd.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Licht ongerief (11% van de dieren) Matig ongerief (89% van de dieren)
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Alle dieren zullen in het kader van of na afloop van de experimenten worden gedood.

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.

Doordat zenuwcellen zich niet vermeerderen, kunnen ze niet oneindig worden gekweekt buiten het lichaam. Zenuwcellen die afkomstig zijn van stamcellen in kweek verwerven een aantal, maar niet alle eigenschappen van de eigen zenuwcellen zoals die ontstaan tijdens de ontwikkeling van een organisme. In geen enkel geval vormen zij functionele netwerken waarin leerprocessen kunnen plaatsvinden. Onze vragen zijn daardoor net met celkweekexperimenten te beantwoorden.

Er zijn momenteel geen niet-invasieve technieken beschikbaar waarmee activiteitenpatronen in populaties van zenuwcellen of synapsen (punten tussen twee zenuwcellen) bestudeerd kunnen worden. Onderzoek op juist dat niveau is echter nodig om inzicht te krijgen in leerprocessen.

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

Goede statistisch onderbouwde studies en gefaseerde uitvoering van de experimenten, gekoppeld met beschikbare kennis en ervaring, staan garant voor de uitvoering van wetenschappelijke verantwoorde studies met een minimum aan proefdieren en ongerief.

Waar mogelijk zullen in vitro experimenten gebruikt worden om moleculaire mechanismen te identificeren en nieuwe technieken te testen.

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.

Deze experimenten zullen worden uitgevoerd met muizen omdat de muis de best onderzochte soort is voor leermechanismen en ontwikkelingsstoornissen van het brein. Daardoor kunnen we voortbouwen op de expertise van vele internationale laboratoria. De beschikbaarheid van transgene muizen zorgt ervoor dat we de fouten in de hersenontwikkeling kunnen bestuderen en dat we markers en/of genetische tools kunnen aanbrengen voor het veranderen van gen- of celfuncties.

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

Om ervoor te zorgen dat er zo weinig mogelijk stress en ongerief optreedt, nemen we de volgende voorzorgsmaatregelen:

- Alle chirurgische ingrepen worden onder narcose uitgevoerd en gecombineerd met pijnbestrijding.
- De metingen zullen waar mogelijk onder narcose worden uitgevoerd.
- De dieren worden warm gehouden en omwikkeld met verbandgaas als ze niet onder narcose zijn. Hierdoor wordt de nestsituatie, waarbij veel pups op elkaar liggen, nagebootst, wat resulteert in een vermindering van de stress wanneer het hoofd van het dier tijdens metingen vastzit.
- De dieren worden nauwgezet gecontroleerd om potentiële bronnen van ongerief snel te kunnen identificeren.

Toepassing van strikt gedefinieerde omstandigheden waaronder het lijden van een proefdier actief wordt beëindigd door euthanasie.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	28 april 2017
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee