



Niet-technische samenvatting 20173686

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Manipulatie van de moleculaire klok om geheugenproblemen door slaaptekort tegen te gaan
1.2 Looptijd van het project	1-10-2017 tot 30-9-2022
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Slaap, geheugen, brein, klokgenen

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)	Sinds de jaren 50 is het gemiddeld aantal uren slaap per nacht afgenomen met anderhalf uur als gevolg van een toenemende druk om langer te werken en sociale bezigheden. Slaaptekort heeft grote gevolgen voor het welzijn van ons lichaam en kan zorgen voor allerlei ziekteverschijnselen zoals diabetes, verhoogde bloeddruk, geheugenproblemen en zelfs de degeneratie van hersencellen. Recent werk heeft laten zien dat slaaptekort de mate verandert waarin genen van de moleculaire klok in ons brein actief worden. Het doel van dit onderzoek is om na te gaan of deze veranderingen een rol spelen bij de geheugenproblemen die gepaard gaan met slaaptekort. Om deze vraag te beantwoorden, zullen in dit onderzoek specifieke moleculaire mechanismen worden gemanipuleerd in het brein met slaaptekort met als doel leer- en geheugenprocessen weerbaar te maken tegen slaaptekort.
---	---

3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Door de moleculaire klok te manipuleren in specifieke celtypen en hersengebieden hopen we te achterhalen hoe het gebrek aan slaap uiteindelijk zorgt voor geheugenproblemen. Deze studies zullen niet alleen bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe farmaca om geheugenproblemen als gevolg van slaaptekort tegen te gaan. Ze kunnen ook bijdragen aan nieuwe therapeutische benaderingen voor normale veroudering en voor neuro-psihiatrische aandoeningen zoals schizofrenie en de ziekte van Alzheimer, die alle gepaard gaan met slaapproblemen en geheugenstoornissen.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	In het onderzoek wordt gebruik gemaakt van muizen. Naar schatting in het totaal 1462 dieren.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Om te achterhalen welke moleculaire mechanismen ten grondslag liggen aan de geheugenproblemen, zullen dieren worden geïnjecteerd met virusdeeltjes om specifieke moleculaire mechanismen actiever of inactief te maken. Uit ervaring blijkt dat de dieren zeer snel herstellen van deze injectie en dat die dus slechts matig ongerief lijkt te veroorzaken. De proefdieren zullen daarna getraind worden in verschillende leertaken, iets wat mild ongerief veroorzaakt. Daarnaast zal een deel van de dieren gedurende vijf tot zes uur wakker gehouden worden na de training. Gebaseerd op eerder onderzoek veroorzaakt dat mild ongerief.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Leertaken, matig ongerief. Slaaponthouding gedurende vijf tot zes uur, licht ongerief. Operatie om virusdeeltjes te injecteren en in sommige gevallen een hersencanule aan te brengen, matig ongerief. Het totaal ongerief wordt ingeschat op matig.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Na het uitvoeren van de leertaken zal hersenmateriaal verzameld worden voor analyses. Voor een deel van de analyses zal hersenmateriaal worden verzameld van niet-getrainde dieren.

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 brein is een zeer complex orgaan met veel verschillende hersengebieden en celtypen, waarin via complexe moleculaire systemen informatie kan worden opgeslagen. Als gevolg van deze grote mate van complexiteit heeft men geen goede alternatieven kunnen ontwikkelen voor het gebruik van proefdieren bij het onderzoek naar leer- en geheugenprocessen en de gevolgen van slaaptekort.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	In de eerste studies van dit project zullen we de methoden verfijnen voordat we de gedragsstudies gaan uitvoeren waarvoor meerdere dieren nodig zijn. In enkele studies is het mogelijk om dezelfde dieren te gebruiken voor de gedragsstudies. Hierdoor zijn uiteindelijk 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.

Bij leer- en geheugenonderzoek en slaaponderzoek wordt veel gebruik gemaakt van muizen met name omdat knaagdieren dezelfde slaapstadia hebben als mensen. Ook zijn genetisch gemuteerde muizen ontwikkeld waarbij specifieke klokgenen gemanipuleerd kunnen worden zonder het dier daarvoor te hoeven verstoren. Daarnaast is de rol van slaap bij leer- en geheugenprocessen identiek bij knaagdieren en mensen.

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

Dieren zullen na de virusinjecties in de hersenen pijnstillers en ontstekingsremmers krijgen om het herstel te bevorderen. Dieren die naast de virale injectie ook een canule krijgen, kunnen niet in groepsverband gehuisvest worden omdat muizen aan de canules van andere muizen gaan knagen. Ter compensatie van de individuele huisvesting krijgen deze dieren extra nestmateriaal en ander materiaal ter verrijking tot hun beschikking. Daarnaast laten we de dieren wennen aan de ruimtes waarin de leertaken worden uitgevoerd om stress te voorkomen. De dieren wennen dan ook aan de onderzoeker. Dat is van essentieel belang voor leer- en geheugenonderzoek.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

10 januari 2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee