Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 20174287

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Neuronale en gliale afwijkingen in muismodellen voor de ziekte van Alzheimer
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Alzheimer, Dementie, interneuronen, glia, muismodellen

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)

De ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende vorm van dementie. Nederland telt op dit moment ruim 180.000 mensen die leiden aan de ziekte van Alzheimer. Door de vergrijzing en het ouder worden van de bevolking zal dit aantal in de toekomst explosief stijgen. Gemiddeld komen alzheimerpatiënten 7 jaar na het vaststellen van de ziekte te overlijden. De ziekte van Alzheimer wordt gekenmerkt door de vorming van afwijkingen in de hersenen en achteruitgang van het geheugen. Echter, klinische studies met therapieën gericht tegen deze afwijkingen zijn tot nu toe niet succesvol gebleken. Het is daarom van groot maatschappelijk en wetenschappelijk belang om de mechanismen te ontcijferen die in een vroeg stadium van de ziekte een oorzakelijke rol spelen. Recent onderzoek laat zien dat bepaalde soorten cellen (interneuronen en glia cellen) een rol spelen bij de vroege verstoring van geheugenprocessen in de ziekte van Alzheimer. Het doel van dit project is het identificeren van de moleculaire afwijkingen aan deze

		specifieke cellen die mogelijk een vroege oorzakelijke rol spelen in de ziekte van Alzheimer, en het testen van daarop gebaseerde therapieën voor het voorkomen of vertragen van Alzheimer-gerelateerde symptomen in muismodellen.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Het wetenschappelijk belang van dit onderzoek is het verkrijgen van een gedetailleerd beeld van de moleculaire en cellulaire processen die ten grondslag liggen aan het ontstaan van de ziekte van Alzheimer. Het maatschappelijk belang is, dat deze kennis kan bijdragen aan het ontwikkelen van diagnostische methoden om Alzheimer pathogenese in een vroeg stadium te detecteren, en het ontwikkelen van behandelingen om de ziekte te voorkomen of stop te zetten.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Voor dit onderzoek gebruiken wij muizen. In muizen is het mogelijk om via genetische mutaties of via een operatie Alzheimer-gerelateerde ziekteprocessen op gang te brengen. In totaal verwachten wij in de komende 5 jaar **maximaal** 16186 muizen te gebruiken voor het karakteriseren van verschillende muismodellen voor Alzheimer, het identificeren van moleculaire en cellulaire veranderingen in een vroeg stadium van de ziekte, en het testen van ingrepen om de ziekte te voorkomen of te remmen.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Er zijn verschillende ingrepen die een effect hebben op het welzijn van de dieren. Ten eerste ontwikkelt een gedeelte van de Alzheimer muizen een spontane epileptische aanval die acuut tot de dood leiden kan. Dit gedeelte zal worden beperkt tot maximaal 3% door i) de fok optimaal op te zetten om de negatieve gevolgen van het ziekte genotype te beperken, en ii) het onderzoek te richten op een vroeg stadium van de ziekte waardoor het aantal muizen met een epileptisch aanval sterk wordt beperkt. Ten tweede worden stoffen (waaronder potentiële geneesmiddelen) via verschillende routes aan de muizen toegediend, inclusief stoffen die middels een operatie worden toegediend in de hersenen. Deze operaties worden uitgevoerd onder passende anesthesie en pijnstilling. Ten derde zal voor het vaststellen van geheugencapaciteiten een reeks aan gedragstesten worden uitgevoerd, onder andere door gebruik te maken van negatieve (angst voor bijvoorbeeld water) en positieve prikkels (beloning met voedsel).
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Maximaal 3% van de muizen ondervindt nadelige gevolgen van mogelijk spontane epileptische aanvallen. Het ongerief hierbij is matig, omdat de dieren acuut kunnen overlijden zonder daarbij pijn te ervaren. Het ingeschatte ongerief door de operaties is matig. Het ongerief als gevolg van gedragsproeven is, afhankelijk van de proef, licht tot matig. Over het totaal aangevraagde aantal dieren berekend zal van de muizen in deze projectaanvraag naar verwachting ~12% licht ongerief en ~88% matig ongerief ondergaan. Het cumulatieve ongerief van de dieren overstijgt matig niet.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Na afloop van de experimenten worden de dieren op humane wijze gedood en weefsels gebruikt voor analyses.

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.	Hersenaandoeningen zoals de ziekte van Alzheimer zijn zeer complex en de mechanismen die hieraan ten grondslag liggen als mede de betrokken geheugenprocessen kunnen niet op detailniveau (cellulair, moleculair) bij de mens worden bestudeerd. Voorafgaand aan de dierproeven in dit project zal het onderzoek aan deze manipulaties zoveel mogelijk plaats hebben gevonden in celkweek. Echter, voor een goed begrip van achteruitgang van het geheugen, en ook om de progressie van de ziekte te kunnen volgen, is een complex biologisch systeem nodig, waarin interactie tussen verschillende hersenregio's, cellulaire netwerken en cellen plaatsvindt. Dit kan alleen worden onderzocht in diermodellen.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Vermindering wordt in deze projectaanvraag onder andere bereikt doordat er na verschillende experimenten een afweging plaatsvindt (op basis van de verkregen resultaten) over het wel of niet uitvoeren van vervolg-experimenten. Zo zullen vervolgexperimenten alleen plaatsvinden als moleculaire en functionele veranderingen tijdens de vroege pathogenese worden gevonden in meerdere AD muismodellen. Verder worden de relevante gedragstesten in een optimale volgorde uit te voeren, waardoor één experimentele groep voor meerdere testen kan worden gebruikt en het aantal proefgroepen wordt geminimaliseerd. Daarnaast worden betrokkenen zo goed mogelijk getraind en zijn procedures geoptimaliseerd en gestandaardiseerd, waardoor experimenten met een zo laag mogelijke variatie en uitval worden uitgevoerd. Hierdoor kunnen niet alleen de groepsgroottes die nodig zijn voor reproduceerbare (statistisch onderbouwde) resultaten zoveel mogelijk worden gereduceerd, maar wordt ook een optimale verfijning van toegepaste technieken bereikt.
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 muis is zeer geschikt voor dit type experimenten omdat dit het enige modelorganisme is waarin het mogelijk is de ziekte van Alzheimer goed na te bootsen, en tegelijkertijd de achteruitgang in cognitie te bestuderen. De data verkregen met muismodellen in deze projectaanvraag is relevant voor toekomstige translationele studies vanwege de genetische en fysiologische overeenkomsten tussen muis en mens.
	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Er vinden welzijnsrapportages plaats waarbij het dier op uiterlijke gezondheidskenmerken en welzijn wordt gescoord. Daarnaast wordt adequate anesthesie en pijnstilling gebruikt om het ongerief van de ingrepen tot een minimum te beperken en worden duidelijk omschreven humane eindpunten toegepast. Operaties en biotechnische handelingen worden uitgevoerd door ervaren personeel aan de hand van gevalideerde protocollen en onder toezicht van de Instantie voor Dierenwelzijn (IvD).

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	29 januari 2018
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee