



Niet-technische samenvatting 20184684

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	De rol van neuronale mechanismen bij vroege hersenontwikkeling en hersenaandoeningen
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	hersenontwikkeling, hersenaandoeningen, gen mutaties, geneesmiddelen

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)	Er zijn vele genen betrokken bij de ontwikkeling van de hersenen en het ontstaan van hersenaandoeningen zoals autisme. De prevalentie van stoornissen in het autismespectrum gewoonlijk op 60 tot 100 per 10.000 mensen geschat, of ongeveer 1 procent van de Nederlandse bevolking. Ondanks de toename van kennis over genetische mutaties, is ons begrip van de effecten van deze mutaties tijdens de vroege ontwikkeling van de hersenen voor en na de geboorte nog beperkt. Er zijn nog geen erkende geneesmiddelen om de cognitieve en sociale handicaps, veroorzaakt door dergelijke hersenaandoeningen, te behandelen.
---	--

Het doel van dit project is om hersenplakjes te gebruiken om de vroege veranderingen in hersenontwikkeling te bestuderen in genetisch gemanipuleerde muismodellen. Wij denken dat deze dieren (**pups in zwangere muizen en pups van verschillende leeftijden**) dezelfde neuronale ontwikkelingsstoornissen hebben in de hersenen als de patiënten. **Om dit te kunnen bepalen doen we ook *in vivo* dierexperimenten. Hierbij wordt gecontroleerd of de gemeten resultaten ook in het intacte brein van de dieren plaatsvinden (en of er geen gevolgen zijn van het maken van hersenplakjes).** Het uiteindelijke doel is om potentiële therapeutische geneesmiddelen te testen om te kijken of we deze hersenveranderingen kunnen corrigeren.

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

Het wetenschappelijke belang van dit onderzoek is kennis opdoen over de vroege hersenontwikkeling en hersenaandoeningen.

Deze kennis kan daarna gebruikt worden om nieuwe geneesmiddelen te testen.

Dit project zal zowel fundamentele wetenschappelijke kennis opbouwen over vroege hersenontwikkeling, als ook vertalende kennis over de mogelijke effecten van het gebruik van **farmacologische medicijnen bij hersenaandoeningen**.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

We zullen maximaal 6486 muizen gebruiken.

Appendix 1: 3348 muizen

Appendix 2: 600 muizen

Appendix 3: 2538 muizen

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

De dieren worden getransporteerd (licht ongerief). Een deel van de muizen zal operaties ondergaan om veranderingen in neuronen in hun hersenen te meten, terwijl ze onder continue verdoving zijn, daarna worden de dieren gedood (licht ongerief, Appendix 1, 2). In Appendix 3 wordt een subset van dieren behandeld voorafgaand aan injecties (licht ongerief) en krijgen de dieren een intra-peritoneale injectie (matig ongerief).

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

Het ongerief wordt ingeschat als licht voor ~81% (5286/6486), matig voor ~25% (1638/6486) en terminaal voor ~39% (2538/6486) van de muizen.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De muizen worden gedood om hersenweefsel uit te nemen, om veranderingen in de hersenen te kunnen bestuderen.

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

Genetische muismodellen kunnen gebruikt worden om de neurobiologische gevolgen van gen mutaties op de hersenfunctie te bestuderen. Het is niet mogelijk om levende hersenweefsels van patiënten met gen mutaties te meten. De ontwikkeling van humane stamcel afgeleide neuronen, gemaakt van hersenweefsel van patiënten met hersenaandoeningen, biedt een nieuwe manier om hersencellen te verkrijgen zonder gebruik te maken van diermodellen. **Het gebruik van deze hersencellen kan niet alle vragen beantwoorden. Dit komt doordat gekweekte hersencellen andere**

gebruikt kunnen worden.

verbindingen maken dan die in het intacte brein aanwezig zijn. Hiervoor zijn diermodellen nodig, waarbij wel de interactie tussen de hersenen en de omgeving kan worden bestudeerd.

4.2 **Vermindering**

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

Waar mogelijk worden in analysemetingen van verschillende experimenten gecombineerd. Doormiddel van statistische berekeningen is bepaald hoeveel dieren er per onderdeel nodig zijn. Daarnaast zijn er go/no go momenten ingepland waarbij afhankelijk van de resultaten per experiment zal worden besloten of er een vervolg komt.

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.

Na de blootstelling aan geneesmiddelen worden zwangere vrouwelijke muizen en muis pups gecontroleerd op eventuele bijwerkingen van de geneesmiddelen waarmee ze worden geïnjecteerd.

Uit onze vorige ervaring met behulp van hersenplakjes ex vivo, hebben we onze technieken geoptimaliseerd om fysiologische activiteiten op te nemen uit zoveel mogelijk cellen per dier. **Daardoor kunnen wij het succespercentage van de experimenten optimaliseren en het gebruik van dieren minimaliseren.**

Het doel van dit project is om de effecten van specifieke mutaties **bij hersenaandoeningen** betrokken genen op neuronale afwijkingen in het brein te onderzoeken en om therapeutische strategieën te testen die deze afwijkingen kunnen corrigeren. Het is niet mogelijk om dit project uit te voeren in levende neuronen van patiënten met **een specifiek genetisch** syndroom. Daarom zijn muismodellen met identieke genetische mutaties het beste model voor experimenten.

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

Alle handelingen worden uitgevoerd door goed opgeleide en ervaren onderzoekers. De dieren worden gecontroleerd op eventuele bijwerkingen en indien nodig worden de humane eindpunten toegepast. Een deel van de dieren zal maximaal matig ongerief ondergaan. De genetische mutaties veroorzaken geen lichamelijke afwijkingen in de muizen, ook zijn er geen problemen met fok van deze dieren bekend.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

15 maart 2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee