Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 20184925

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	De rol van adulte stamcellen in insult-geïnduceerde reactieve neurogenese, cognitieve problemen, en neurodegeneratie
1.2	Looptijd van het project	01-05-2018 – 01-05-2023
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Stamcellen, cognitie, reactieve neurogenese, herseninsulten

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)

Een groot aantal ziektebeelden deelt een aantal gemeenschappelijke neurologische symptomen, waaronder problemen met het geheugen.

Omdat al deze verschillende ziektebeelden resulteren in geheugenproblemen, denken wij dat de hippocampus (specifiek de hippocampale stamcellen) een cruciale rol speelt in de ontwikkeling van deze ziektebeelden.

De eerste doelstelling van dit project is dan ook het in kaart brengen van de effecten van deze verschillende ziektebeelden op de stamcellen in de hippocampus. Hoe beïnvloeden deze ziektebeelden de stamcellen, en draagt dit bij aan de ontwikkeling van het ziektebeeld en de geheugenproblemen? En kunnen we inderdaad een gemeenschappelijk biologisch mechanisme identificeren tussen al deze verschillende ziektebeelden?

		Het tweede deel van dit project heeft vervolgens als doel om de eerder geïdentificeerde mechanismes te gebruiken als mogelijke interventie. Kunnen we door vroeg in te grijpen op het ziektebeeld latere geheugenproblemen voorkomen, en mogelijk zelfs het ziektebeeld vertragen of tegengaan? Dit project heeft dus een fundamenteel biologische basis in combinatie met een translationeel aspect; de poging tot het identificeren van nieuwe therapeutische targets in het tegengaan van geheugenproblemen ontstaan door verschillende ziektebeelden.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Dit project is uniek daar het poogt om vele verschillende pathologieën te verbinden door naar gemeenschappelijke achterliggende biologische processen te zoeken, welke een grote rol spelen in de cognitieve problemen die vaak worden gezien in de kliniek. Het wetenschappelijk belang is tweeledig; ten eerste het verkrijgen van meer fundamenteel inzicht in de biologie welke ten grondslag ligt aan verminderde cognitie na verschillende primaire insulten, en ten tweede het identificeren van mogelijke gemeenschappelijke factoren tussen deze verschillende ziektebeelden met als doel nieuwe interventiestrategien te ontwikkelen welke later gebruikt zouden kunnen worden als nieuwe therapeutische strategie (maatschappelijk belang).
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Voor dit project worden zowel volwassen muizen als embryonale ratten gebruikt. Aantal muizen: 6110 Aantal ratten: 3120
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Afhankelijk van het type insult dat de dieren zullen ondergaan zijn de negatieve gevolgen verschillend. Sommige insulten zullen minder negatieve gevolgen voor het dier hebben waar andere insulten worden geinduceerd d.m.v chirurgische ingrepen en dus ook meer invasief zijn en meer ongerief met zich mee brengen. Verder zal er van alle dieren enkele malen bloed worden afgenomen uit de staart en zullen enkele dieren een aantal injecties krijgen. Dieren die in het tweede deel van het project worden gebruikt om therapeutische interventies te testen zullen onderworpen worden aan invasievere testen, aangezien deze therapieën toegediend zullen worden door middel van een injectie direct in de hersenen. Daar staat echter tegenover dat het ongerief wellicht lager wordt indien de therapie succesvol blijkt te zijn. Ook worden er een aantal muizen, net als de ratten, gebruikt om celculturen te ontwikkelen van het hersenweefsel. Deze dieren worden getermineerd wanneer ze nog in de embryonale fase zitten (ratten) of op volwassen leeftijd (muizen), zonder dat deze dieren verdere behandelingen zullen ondergaan. Daarom ondervinden deze dieren geen extra negatieve gevolgen van het experiment.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Vrijwel alle dierexperimenten in dit protocol zijn ingedeeld als **matig** ongerief ter gevolge van een operatie (83,81% van alle muizen). Een kleiner deel van de experimenten (met name controlegroepen), zijn ingedeeld als **mild** ongerief (16,19)% van alle muizen%). Alle experimenten die worden gedaan in ratten zijn ingeschaald als **mild** ongerief (100%)

3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Alle dieren zullen na afloop van het experiment worden getermineerd, waarna het hersenweefsel wordt verzameld om vervolgonderzoek op te doen.

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.	Voor de meeste neurologische ziektebeelden is de pathologie dermate complex dat onderzoek hiernaar alleen in een compleet systeem, in dit geval het muizenbrein, kan worden uitgevoerd. Wanneer mogelijk worden experimenten uitgevoerd in vitro (neurale stamcel culturen). Met name in het tweede deel van het project zal gebruik worden gemaakt van deze celculturen, waarbij gepoogd zal worden nieuwe therapeutische mechanismes te identificeren en valideren. Dit zal allereerst in vitro gedaan worden voordat wordt omgeschakeld naar een in vivo validatie.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	In ons onderzoek maken wij gebruik van een aantal analytische technieken welke de afgelopen jaren zijn geoptimaliseerd binnen ons laboratorium. Dit heeft er al toe geleid dat er minder dieren per experimentele groep of experiment nodig zijn. Tevens kunnen we voor een groot deel van onze experimenten de hersenen opsplitsen in 2 helften, die ieder voor andere vragen gebruikt kunnen worden, waardoor we meer data kunnen verkrijgen met minder dieren.
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.	Wij maken gebruik van muizen voor de in vivo experimenten. Hiermee is al jarenlange ervaring opgedaan en de stamcellen in de hippocampus van de muis zijn zeer goed in kaart gebracht. Dit betekent dat we heel veel informatie uit de literatuur kunnen halen en dus geen experimenten hoeven te herhalen. We Tevens hebben wij voor het onderzoek van de bovengenoemde insulten gekozen voor diermodellen waarbij deze in een milde vorm tot uiting komen, om het ongerief van de dieren te minimaliseren.
	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 gekwalificeerde en zeer bekwame onderzoekers die veel ervaring hebben op dit gebied. Waar nodig zijn zij extern bijgeschoold door experts om de experimenten zo optimaal mogelijk uit te voeren. Bij chirurgische ingrepen wordt altijd algehele anesthesie en effectieve pijnbestrijding toegepast. Verder worden er maatregelen genomen om infecties te voorkomen en worden de dieren intensief gemonitord in de eerste dagen na de operatie.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	24 mei 2018

Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee