

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	De HPA-as en gevoeligheid voor stressgerelateerde aandoeningen.
1.2	Looptijd van het project	6-7-2018 - 6-7-2023
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	HPA-as, stress, diermodellen

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 of het welzijn van mens of dier
- ☐ 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) | <p>De HPA-as, oftewel de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as, speelt een belangrijke rol in iemands reactie op stress. Deze stressrespons regelt de productie van het stresshormoon cortisol, dat onder andere invloed uitoefent op het afweersysteem, slaap-waakritme en de vertering van voedsel. Individuele verschillen in de werking van de HPA-as zijn echter ook gelinkt aan de gevoeligheid voor stress-gerelateerde aandoeningen zoals depressie en angststoornissen, waar tegenwoordig een aanzienlijk deel van de bevolking mee te maken heeft.</p> <p>In het onderzoek naar de onderliggende neurale mechanismen van stress-gerelateerde aandoeningen wordt veel gebruik gemaakt van diermodellen. Dit zijn veelal dieren met een veranderde genetische achtergrond (zgn. transgene dieren), die gebruikt worden om bepaalde genetische risicofactoren in de mens te onderzoeken. Daarnaast worden deze dieren veel gebruikt omdat ze unieke mogelijkheden bieden tot het onderzoeken van specifieke processen in het brein. Vanwege de belangrijke rol die de HPA-as speelt in stress-gerelateerde aandoeningen, willen we in het voorgestelde onderzoek de functie van de HPA-as in een vijftal van deze transgene diermodellen die we gebruiken voor de studie van stress-gerelateerde stoornissen in ons lab verder onderzoeken. Sommige van deze modellen (een drietal ratlijnen) worden namelijk gekenmerkt door verhoogde gedragsmatige stressgevoeligheid, en het is belangrijk te weten of deze gepaard gaat met veranderde HPA-as functie. Bij andere diermodellen (een tweetal muislijnen) is juist de afwezigheid van verschillen in de functie van de HPA-as cruciaal voor hun bruikbaarheid voor de studie van stress-gerelateerde stoornissen. Wij streven ernaar om de HPA-as per diermodel te karakteriseren zodat het makkelijker wordt om te beslissen welke diermodellen geschikt zijn voor toekomstige experimenten. Daarnaast helpen de voorgestelde experimenten ons om te bepalen of bepaalde HPA-as maten voortaan meegenomen moeten worden in verdere experimenten met het desbetreffende diermodel.</p> |
| 3.2 | Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | <p>Ten eerste zal dit onderzoek inzicht geven in de geschiktheid van verschillende knaagdiermodellen (de muislijnen) voor onderzoek naar stress-gerelateerde stoornissen (die gelinkt zijn aan afwijkende HPA-as functie). Ten tweede zal de observatie van eventuele afwijkingen in HPA-as functie in dieren die gekenmerkt worden door hoge stress-gevoeligheid (de ratlijnen), de oorzaak van hun toegenomen stressgevoeligheid verduidelijken. De inzichten worden gebruikt voor verder vervolgonderzoek naar eventuele nieuwe behandelingen voor stress-gerelateerde aandoeningen.</p> |

3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Er wordt gebruik gemaakt van 5 verschillende transgene diersmodellen. Drie ratmodellen waarin wildtypes (dieren met een onveranderde genetische achtergrond), knockdowns (dieren met een genetische achtergrond die leidt tot een verminderde beschikbaarheid van een bepaald eiwit) en knockouts (dieren met een genetische achtergrond die leidt tot de afwezigheid van een bepaald eiwit) worden getest, en twee muismodellen die zich beperken tot wildtypes en knockdowns. Als eerste onderzoeken we de functie van de HPA-as in deze diersmodellen door te bepalen in welke mate de genen en eiwitten die betrokken zijn in de regulatie van de HPA-as aanwezig zijn in verschillende organen. Daarvoor hebben we per groep 15 mannetjes en 15 vrouwtjes nodig. Verder hebben we nog eens 15 mannetjes en 15 vrouwtjes nodig om te bepalen in welke mate verschillende typen hersencellen actief zijn die betrokken zijn bij het regelen van de HPA-as. Daarnaast nemen we bloed af om HPA-as functie te meten. Deze maten van HPA-as functie zullen in deze dieren gemeten worden in relatieve rusttoestand, en na stress (om de HPA-as te activeren). Dit komt neer op 1080 ratten en 480 muizen in totaal.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De helft van de dieren zal blootgesteld worden aan restraint stress (dwz. blootstelling aan zeer beperkte bewegingsvrijheid voor een beperkte periode) en herhaaldelijke afname van bloed uit de staart. De dieren zullen hiervan matig ongerief ondervinden. Alle dieren zullen voor het onderzoek worden geofferd (of middels decapitatie of door transcardiale perfusie-fixatie) om de functie van de HPA-as per dier te bestuderen.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Matig ongerief, voor 50% van de dieren en licht ongerief voor de andere 50%.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden gedood om de hersenen, de hypofyse en de bijniere te kunnen onderzoeken.

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.	Knaagdiermodellen zijn in dit geval de beste keus, omdat complexe processen en gedrag in deze dieren gemeten kunnen worden. Minder complexe diersoorten bieden deze mogelijkheid niet. Aangezien de HPA-as uit verschillende organen bestaat die met elkaar in verbinding staan, en we van alle componenten weefsel nodig hebben, zijn cellijn-, mens- en computermodellen ook geen optie.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Het aantal aangevraagde dieren is het minimale dat nodig is voor statistisch verantwoorde uitspraken.
4.3	Verfijning Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diemodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.	De dieren ondergaan zo min mogelijk behandelingen, en deze zullen worden uitgevoerd door getrainde onderzoekers om juiste uitvoering te garanderen en het ongerief zoveel mogelijk te beperken. Verdere verfijning is niet mogelijk aangezien voor de stress-manipulatie enige mate van ongerief vereist is.
4.4	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	De stress-inductie (restraint stress) zal plaatsvinden in een andere ruimte dan de huisvesting kamer om andere dieren niet te storen. Daarnaast worden de dieren in wederom een aparte ruimte binnen enkele seconden geofferd (in het geval van decapitatie) of onder narcose gebracht (in het geval van perfusie-fixatie), zodat er zo min mogelijk sprake van stress voor de dieren is.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	12 juli 2018
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee