



Niet-technische samenvatting 20186087

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Moleculen in geestelijke gezondheid
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Hersenenwetenschappen, fundamenteel, geestelijke gezondheid, geheugen

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
	<input type="checkbox"/> 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>Het geestelijk goed kunnen functioneren (goed geheugen, kunnen plannen, sociaal functioneren), hetgeen wordt aangeduid met geestelijke gezondheid, kan door velen als vanzelfsprekend worden beschouwd. Echter gezien het feit dat een groot deel van ons op enig moment in het leven in aanraking komt met geestelijke 'ongezondheid', zoals voorkomend in ziektes als depressie, schizofrenie, autisme-spectrum aandoeningen en aandachtstekort-hyperactiviteitstoornis (ADHD), is het voor iedereen van belang om te weten wat hieraan ten grondslag ligt. In Westerse landen zijn dergelijke psychiatrische ziektes de grootste oorzaak van ziekteverzuim, en hebben deze een grote impact op het welbevinden van de patiënt zelf maar ook dat van hun omgeving.</p> <p>De oorzaak hiervan ligt in de hersenen, nl in de communicatie routes van de 100 miljard zenuwcellen in onze hersenen, die middels gespecialiseerde</p>
---	---

structuren, de synaps, met elkaar communiceren. Het is juist in de synaps waar de oorzaak van vele psychiatrische klachten wordt gedacht te zitten, nl in het niet goed functioneren van de eiwitten die zich in de synaps bevinden. Veel van deze eiwitten zijn bekend, echter wat hun specifieke rol is en hoe elk van hen bijdraagt in het goed functioneren van de synaps, waardoor geestelijke gezondheid wordt bevordert, is niet duidelijk. In dit project onderzoeken wij in detail welke eiwitten uit de synaps in specifieke zenuwcellen en neurale netwerken van de hersenen betrokken zijn bij het niet goed functioneren, dus bij geestelijke 'ongezondheid' (gezondheid vs. Ziekte). Deze fundamentele kennis is van belang om als platform te dienen voor het uiteindelijk verder ontwikkelen van specifieke medicijnen om 'geestelijke ongezondheid' om te kunnen zetten in 'geestelijke gezondheid', om de kwaliteit van leven van hen die gebukt gaan onder deze klachten te verbeteren.

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

Wetenschappelijk belang: Het primaire doel van dit onderzoek is om fundamentele kennis te vergaren over hoe de verschillende spelers (eiwitten) van de synaps betrokken zijn bij geestelijke gezondheid en het verstoren ervan. We verwachten een zeer gedetailleerd beeld te krijgen van de moleculaire en cellulaire processen van niet goed functioneren van communicatie in de synaps die ten grondslag liggen aan het verstoren van geestelijke gezondheid.

Maatschappelijk belang: In de toekomst kunnen deze eiwitten mogelijk gebruikt worden als aangrijpingspunten voor therapeutische doeleinden. Beter inzicht in de neurobiologische mechanismen is een eerste cruciale stap om tot betere behandelmethoden te komen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

We gebruiken hier muizen, en we verwachten maximaal 27188 muizen nodig te hebben: Door een gefaseerde opbouw en verschillende beslistmomenten in het project en binnen de onderdelen (appendices) verwachten we dat dit aantal fors lager zal uitkomen.

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. We onderzoeken de gevolgen van het wegnemen of niet goed laten functioneren van eiwitten die in de synaps voorkomen op verschillende niveaus. Ten eerste zal voor dieren, waarin eiwitten die in de synaps voorkomen afwezig zijn / niet goed functioneren, geestelijke en lichamelijke gezondheid worden vastgesteld middels een reeks aan gedragstesten, onder andere door gebruik te maken van negatieve (angst voor bijvoorbeeld water) en positieve prikkels (beloning met voedsel). Dit wordt algeheel ingeschat als mild tot matig ongerief. Ten tweede worden stoffen (waaronder potentiële geneesmiddelen) via verschillende routes aan de muizen toegediend middels een operatie. Deze operaties worden uitgevoerd onder passende anesthesie en pijnstilling. De operatie en het bijkomen uit de narcose kunnen tijdelijk tot matig ongerief leiden. Door alle overige handelingen (inclusief injecties) ondergaan dieren maximaal licht ongerief. Aan het einde van het experiment, of bij het voortijdig bereiken van een humaan eindpunt, worden de dieren gedood.

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

Het geschatte ongerief is maximaal terminaal voor ~1%, mild voor 51 %, en matig voor 48 % van de muizen.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren worden na de proeven gedood om het hersenenweefsel 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 gebruikt kunnen worden.

De fundamentele kennis over de werking van eiwitten uit de synaps die betrokken zijn bij de geestelijke gezondheid kan niet uit onderzoek bij mensen worden verkregen. Een belangrijk gereedschap voor het bestuderen van de functie van eiwitten is om het niveau waarop zij voorkomen te veranderen en op die manier te onderzoeken hoe geestelijke gezondheid verandert. In mensen is het niet toegestaan om het genetisch materiaal te modificeren. Een andere optie zou zijn om mensen met specifieke mutaties in synaptische eiwitten te bestuderen. Echter, voor het merendeel van de eiwitten zijn er te weinig mensen met mutaties of genetische variatie te vinden. We kunnen deze kennis ook niet verkrijgen met stamcellen of computersimulaties: met geen van beide methoden is het nu mogelijk een levend wezen of levend brein te simuleren en daarmee de effecten op neuronale communicatie en gedrag in beeld te krijgen.

Daar staat tegenover dat we ons onderzoek wel goed bij muizen kunnen uitvoeren, omdat we daar wel alle hersengebieden en losse hersencellen goed kunnen bereiken en duidelijk oorzaak en gevolg van elkaar kunnen onderscheiden door de gebruikte interventies. Muizen lijken qua hersenstructuur evolutionair gezien op mensen. Daardoor menen wij dat de kennis die we uit dit onderzoek halen goed vertaalbaar is.

4.2 **Vermindering**

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

Statistische toetsen (poweranalyses) zijn gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken. In dit project zijn veel dieren aangevraagd omdat dit project een groot aantal deelvragen bevat, elk met zijn eigen onzekerheid mbt de exacte loop over de periode van 5 jaar. Door gebruik te maken van ons werkplan waarin expliciet keuzemomenten zijn opgenomen, kan in een vroeg stadium van elke deelvraag worden besloten of het de moeite waard is om door te gaan met de beoogde proeven. Wij schatten in dat uiteindelijk ~78% van het totaal zal worden gebruikt (vermindering ~6000 muizen). Voor een aantal deelvragen (in principe 11700 dieren, 43% van totaal) wordt beoogd m.n. dieren uit fokoverschot te gebruiken. Tenslotte heeft onze onderzoeksgroep - met een grote omvang van erbij betrokken medewerkers - veel expertise in de methodiek, waardoor de uitval van dieren beperkt zal zijn.

4.3 **Verfijning**

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersoort(en) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

De muis is zeer geschikt voor dit type experimenten omdat het relatief eenvoudig is om eiwitten uit de synaps weg te nemen van of niet goed te laten functioneren, en op die manier de effecten ervan op moleculair tot gedragsniveau te meten. 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

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

mogelijk te houden.

en onder toezicht van de Instantie voor Dierenwelzijn (IvD).

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

5-10-2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee