

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	De rol van ontstekingsignalen in de hersenen in de ontwikkeling en behandeling van de ziekte van Alzheimer.
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Ziekte van Alzheimer, amyloïd-bèta, ontsteking zenuwcel

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project. <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
	<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>De ziekte van Alzheimer is een specifieke vorm van dementie. Het ziekteproces bij Alzheimer is ingewikkeld omdat veel verschillende factoren tegelijkertijd een rol spelen. In de hersenen van overleden patiënten worden bijvoorbeeld eiwitafzettingen aangetroffen, maar ook indicatoren dat zenuwcellen ontstoken zijn.</p> <p>In dit project onderzoeken we het samenspel tussen zenuwcelontstekingen en eiwitafzettingen in de hersenen. Hiervoor gebruiken we genetisch veranderde muizen die zowel extra ontstekingsfactoren in de zenuwcellen produceren als het Alzheimer-eiwit amyloïd-bèta extra aanmaken.</p>
---	--

	Het eerste deel van het project is gericht op het effect van extra zenuwcelontsteking op de eiwitafzettingen en de geheugenfunctie in de muizen. In het tweede deel testen we het effect van deferiprone. Dat is een werkzame stof die van invloed is op de zenuwcelontsteking die optreedt bij de ziekte van Alzheimer.
3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	De ziekte van Alzheimer is een groot en groeiend probleem in onze maatschappij. We kennen de oorzaak van deze ziekte nog steeds niet en er is geen goede behandeling. In dit project wordt kennis verzameld over mechanismen die mogelijk betrokken zijn bij het ziekteverloop, in het bijzonder over de relatie tussen zenuwcelontsteking en de stapeling van amyloïd- β . Daarnaast wordt een stof getest (deferiprone) die ingrijpt op dit mechanisme en mogelijk verder ontwikkeld kan worden tot een medicijn.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Er zullen maximaal 706 muizen gebruikt worden. Voor deze diersoort is gekozen omdat we over genetisch veranderde muizen beschikken die een aantal kenmerken van de ziekte van Alzheimer bezitten.
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De dieren worden blootgesteld aan gedragstesten om bijvoorbeeld de functie van het geheugen te meten. De dieren moeten vanwege de testen ook individueel gehuisvest worden. Daarnaast wordt in een gedeelte van de dieren een mogelijk nieuw medicijn voor de ziekte van Alzheimer getest.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	De meeste gedragstesten veroorzaken geen ongerief, anders dan de stress die een nieuwe omgeving en de handelingen bij het hanteren met zich meebrengen. Er is een test die matig ongerief kan veroorzaken, de Morris water maze test. Omdat deferiprone wordt toegevoegd aan het drinkwater van de muizen veroorzaakt het toedienen ervan geen ongerief. Wel kunnen er mogelijk bijwerkingen zijn die licht ongerief veroorzaken. De combinatie van alle handelingen in een individuele muis veroorzaakt maximaal matig ongerief.
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden geëuthanaseerd voor analyse.

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.	In dit experiment willen we onderzoeken wat het effect van ontstekingsreacties in de hersenen is op de vorming van amyloïd- β stapelingen en het geheugen. Daarvoor is een intact dier nodig.
--	---

4.2 **Vermindering**

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

In dit project passen we verschillende strategieën toe om het aantal dieren zoveel mogelijk te verminderen.

- We gebruiken statistische technieken om van tevoren in te schatten hoeveel dieren we nodig hebben.
- We gebruiken zowel mannelijke als vrouwelijke dieren om zo veel mogelijk gefokte dieren te gebruiken.
- Op basis van de literatuur hebben we besloten om maar één dosering deferiprone te gebruiken, waardoor we veel minder dieren hoeven te gebruiken.
- We gebruiken tussentijdse analyse om het aantal dieren verder te beperken.

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.

We gebruiken muizen die genetisch veranderd zijn zodat ze kenmerken van de ziekte van Alzheimer hebben. Met deze muizen hebben we al veel ervaring, waardoor opstartproblemen voorkomen worden. De gedragstesten zijn geoptimaliseerd om stress en ongerief te voorkomen.

Deferiprone wordt toegediend via het drinkwater om ongerief door injecties te voorkomen.

We gebruiken tussentijdse analyse om onnodige testen en daarmee ongerief te voorkomen.

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

De muizen worden gehouden met meer dieren in een kooi, zolang als dat mogelijk is en kooiverrijking (nestmateriaal, etc.). Regelmatig worden ze gemonitord op welzijn. Als de dieren te veel vechten worden ze op tijd uit elkaar gehaald.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

11 september 2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee