



Niet-technische samenvatting 202010985

1 Algemene gegevens

- | | |
|------------------------------|--|
| 1.1 Titel van het project | Geheugenstoornis bij de ziekte van Alzheimer behandelen door activatie van het eiwit Epac2 |
| 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Ziekte van Alzheimer, Epac2, AMPAR, ophalen uit geheugen |

2 Categorie van het project

- | | |
|--|---|
| 2.1 In welke categorie valt het project. | <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 |
| <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i> | <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) | Epac2 is een eiwit dat betrokken is bij het doorgeven van signalen in de hersenen. Doelstelling van dit project is aantonen dat activatie van Epac2 een behandeling kan zijn voor het verbeteren van het geheugen bij de ziekte van Alzheimer. Ook zal dit project meer inzicht geven in het onderliggende mechanisme van het oproepen van informatie uit geheugen en de zoektocht naar nieuwe medicijnen tegen Alzheimer verder helpen. |
|---|--|

<p>3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p>	<p>Alzheimer is de meest voorkomende vorm van dementie. Wereldwijd lijden op dit moment 35 miljoen mensen aan deze ziekte, verwacht wordt dat dit er in 2040 81,8 miljoen zullen zijn. Alzheimer brengt een sociaaleconomisch probleem met zich mee omdat ook het leven van de verzorgers negatief wordt beïnvloed. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) schatte in 2015 de totale maatschappelijke kosten van dementie op 818 miljard dollar. Dat is 1,1 procent van het mondiale bruto binnenlands product.</p> <p>Er is geen effectieve therapie ontwikkeld tegen de ziekte van Alzheimer. Daarom bestuderen we de onderliggende mechanismes van het geheugen en hopen we dat we met deze aanpak de geheugenstoornissen van Alzheimerpatiënten in de toekomst kunnen verbeteren.</p>
<p>3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p>	<p>Muizen, naar schatting 442.</p>
<p>3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p>	<p>S220, een stof die het Epac2 eiwit activeert, is nog niet gebruikt in dierstudies. We verwachten echter geen ernstige bijwerkingen, omdat geen nadelige effecten zijn gevonden bij het gebruik van een andere Epac2 activator die qua structuur veel lijkt op S220. S220 wordt eerst getest in een kleine groep muizen, voordat het op grote schaal zal worden toegediend. Hoewel mogelijke onwenselijke bijwerkingen bij systemische toediening - zoals afgifte van insuline uit bèta cellen in de pancreas - nauwelijks te verwachten zijn, zullen we het lichaamsgewicht van de dieren dagelijks volgen (voor, tijdens en na het experiment).</p> <p>Alleen wanneer bij systemische toediening van S220 geen verbetering van het geheugen wordt waargenomen, zal S220 direct worden toegediend in de hersenen. Omdat recente data uit onze groep aantonen dat de implantatie van canules in de hersenen een storend effect op de metingen zou kunnen hebben, geven wij de voorkeur aan systemische toediening boven intracerebroventriculaire (ICV) injectie. We zien ICV toediening alleen als tweede optie wanneer we geen effect zien na systemische toediening.</p> <p>Om mogelijke pijn bij de operaties te voorkomen zullen wij de dieren vooraf voldoende pijnstillers geven. Tijdens de experimenten zouden de dieren op verschillende momenten stress kunnen ervaren: 1) door de toediening van S220, 2) tijdens de diergedragstesten en 3) als gevolg van de solitaire huisvesting na een operatie. De gedragstesten kunnen leiden tot milde irritaties omdat dieren uit hun gewone omgeving geplaatst worden. De prikkelshock gedurende de <i>passive vermeidings</i>test is echter kortdurend en veroorzaakt geen langaanhoudende stress. De muizen zullen tijdens en na deze procedures nauwlettend in de gaten gehouden worden om onnodig ongemak tijdig te voorkomen.</p>
<p>3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?</p>	<p>Implantatie van hersencanules: matig Het geven van injecties door deze canules: licht. Gedragsonderzoeken, afhankelijk van het soort doolhof: matig</p> <p>Het maximale niveau van de welzijnsaantasting voor de individuele muis is matig</p>

- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? Muizen worden aan het eind van het experiment gedood en hersenenmateriaal wordt gebruikt voor verdere analyses.

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.
- Cognitie is afhankelijk van een intacte hersenen en dus ook van een levende dier. Om deze redenen zijn studies ter behoefde van geheugen functies tot nu toe alleen mogelijk in levende dieren. Daarom kunnen deze studies niet vervangen worden door andere existierende in vitro modellen.

- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
- Na een vooronderzoek berekenen we de minimale steekproefomvang die nodig is om solide conclusies te kunnen trekken. We zullen alleen mannelijke muizen gebruiken. Dit minimaliseert de individuele verschillen en daarmee het benodigde aantal muizen.

- 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.
- Alleen transgene muislijnen met een vroege alzheimer fenotype worden in deze studie gebruikt om een te grote variatie in de onderzoeksgroepen te vermijden en om potentiële negatieve gevolgen van het welzijn van de dieren te beperken.

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

De algemene gezondheid van de dieren zal worden bewaakt tijdens de testen. Omdat muizen de neiging hebben om met elkaar te vechten, zullen we ze constant observeren en indien nodig van elkaar scheiden. De dieren zullen pijnstillers toegediend krijgen als ze na de procedures blijf geven van algeheel ongemak.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum 17 mei 2021

Beoordeling achteraf Nee

Andere opmerkingen

Nee