



Niet-technische samenvatting 20185084-5

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Verstoring van de elasticiteit van de biologische klok in de hersenen
1.2 Looptijd van het project	2018-2023 (5 jaar in totaal)
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Circadiaan, biologische klok, plasticiteit, beweging, licht

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 maatschappelijke belang)	<p>Onderzoek uit de laatste 10 jaar laat overtuigend zien dat onnatuurlijke licht blootstelling, ten gevolge van bijvoorbeeld ploegendienst en kunstlicht, een belangrijke risicofactor is voor diverse ziektebeelden zoals kanker-gerelateerde vermoeidheid depressie en zwaarlijvigheid.</p> <p>Zowel bij de mens alsook in andere zoogdieren wordt licht via de ogen direct doorgegeven naar een zenuwknoop in de hersenen, welke de centrale biologische klok genoemd wordt. De zenuwcellen van de biologische klok vibreren met een ritme van ongeveer (circa) 24 hr (diaan). Dit circadiane ritme wordt door licht-donker -veroorzaakt door het ronddraaien van de aarde- naar precies 24 uur omgezet. De centrale biologische klok stuurt ritmes aan in andere hersengebieden, welke perifere klokken genoemd worden. Deze perifere klokken controleren fysiologische processen zoals ons energie metabolisme.</p> <p>De centrale biologische klok is in staat zich te kunnen aanpassen aan seizoens-afhankelijke verandering van licht-donker ritmes zoals dat het geval</p>
--	---

is in de zomer en in de winter. Dit vermogen zich aan te passen aan veranderende omgevingsfactoren wordt plasticiteit genoemd. Een fundamentele vraag die hieruit voortvloeit is hoe circadiane plasticiteit van biologische klok systemen in de hersenen beïnvloedt wordt door **chemotherapie**, kunstlicht, beweging en hoogvet voedsel. Deze vraag willen wij in proefdier modellen onderzoeken.

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Tot nu toe werd aangenomen dat biologische ritmes in alleen zenuwcellen belangrijk zijn. Recent onderzoek echter suggereert dat andere type cellen – die wij willen onderzoeken- even belangrijk zijn. Maatschappelijk zal dit project belangrijk zijn omdat het effect van maatschappij-relevante omgevingsfactoren zoals **chemotherapie**, kunstlicht, vliegen naar andere tijdszones, hoogvet voedsel en beweging op de werking van biologische ritmes in kaart zal worden gebracht. Wij verwachten daarom dat ons project een bijdrage zal leveren aan gedetailleerde 'life-style' adviezen. Bovendien wordt een specifiek plasticiteitsgen onderzocht dat mogelijk een farmacologisch aangrijpingspunt kan zijn om verstoorde biologische ritmes te herstellen.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- Wij maken gebruik van muizen **en hamsters**. Wij hebben maximaal **6254** dieren nodig.
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- Een deel van de muizen zal operaties **en chemotherapie** ondergaan en dit kan tot complicaties leiden zowel tijdens als na de operatie. Als dit gebeurt, dan worden de muizen gedood volgens geldende richtlijnen om verder leed te voorkomen. **Verder zullen hamsters** worden blootgesteld aan onnatuurlijke licht perioden, zoals continu donker. T.o.v. normale licht-donker huisvesting, zien wij geen afwijkend gedrag of veranderde voedsel inname. **Voor alle experimenten zullen de dieren** individueel gehuisvest worden. Dit is noodzakelijk omdat **ze** bij groepshuisvesting elkaars biologische circadiane ritmiek kunnen beïnvloeden. Om de werking van de biologische klok vast te leggen, moeten wij de activiteit van **de dieren** individueel vastleggen met camera's. Groepshuisvesting is daarom niet mogelijk in dit type onderzoek. **Zowel de muizen als hamsters** kunnen elkaar wel horen en ruiken zodat zij niet helemaal van elkaar geïsoleerd zijn.
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
- De negatieve gevolgen bij elkaar opgeteld leidt tot matig ongerief voor de dieren.
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?
- De **dieren** worden na afloop van de proef gedood volgens geldende richtlijnen, waarna de hersenen anatomisch met behulp van microscopie onderzocht zullen worden.

4 Drie V's

- 4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven
- De centrale biologische klok en andere kloksystemen in de hersenen zijn uitermate complex georganiseerd waarvoor geen alternatieven voorhanden zijn. Humaan onderzoek als vervanging voor het dierexperimentele

doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

onderzoek is niet mogelijk omdat de noodzakelijke manipulaties van neuronale kloksystemen in de mens niet kan worden uitgevoerd.

4.2 **Vermindering**

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

Om neuronale structuren in de biologische klok zichtbaar te maken onder gevoelige microscopen is het noodzakelijk virussen in biologische kloksystemen in vivo operatief in te brengen. Echter, onze ervaring is dat maar 1 op de 3 operaties succesvol is. Daarom zouden wij 3x zoveel dieren nodig hebben voor onze experimenten. Om vermindering te bewerkstelligen hebben wij een experimentele benadering gekozen waarin wij eerst virussen in hersenplakjes inbrengen (een zgn ex-vivo benadering) met een 100% succes kans. Hierdoor kan het aantal dieren waar in vivo virussen operatief ingebracht moet worden, sterk gereduceerd worden.

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.

In de muis is in 2017 in drie toonaangevende wetenschappelijke tijdschriften het belang van niet-neuronale cellen voor de werking van de biologische klok voor het eerst beschreven. De muis is daarmee het aangewezen dier om de elasticiteit van deze niet-neuronale cellen te onderzoeken. In het verleden hebben wij ook een muis gegenereerd waarin wij een elasticiteits gen in deze niet-neuronale cellen in de biologische klok kunnen manipuleren en het effect hiervan op biologische ritmes kunnen onderzoeken. Tezamen maakt dit de muis voor ons het meest verfijnde model **voor een groot aantal van onze studies.**

Voor de effecten van licht gedurende de nacht echter, zullen we gebruik maken van hamsters als diermodel. Dit is een meer verfijnd model voor deze specifieke studies aangezien hamsters seizoensgebonden reproductief actief zijn, en daar duidelijke fysiologische en gedragsmatige veranderingen in laten zien, welke wij gereflecteerd verwachten te zien op een neuronaal level. Dit geeft ons de mogelijkheid om non-invasief, met gedragsmetingen, en daardoor minder ongerief, al te kunnen kijken naar de effecten van licht gedurende de nacht.

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

De proefdieren worden gecontroleerd op hun welzijn door diervverzorgers en door de onderzoekers zelf. De operaties zullen onder volledige anesthesie worden uitgevoerd met pijnstillers voor en de eerste dagen na de operaties. Indien er complicaties optreden of het welzijn van de muis in het geding komt, dan zal het proefdier worden gedood volgens geldende richtlijnen. Specifiek zal worden gelet op het gedrag van de muizen, hun lichaamsgewicht, hun voortbeweging en hun ademhaling.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

13 september 2021

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Dit betreft een wijziging.