

## 1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Het begrijpen van de mechanismen die bijdragen aan het Phelan-McDermid syndroom, een monogenetische ontwikkelingsstoornis
1.2	Looptijd van het project	24-11-2020-31-10-2025
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	ontwikkelingsstoornis, comorbiditeit, ontsteking, translationele test batterij, hersenscans

## 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)	De ontwikkelingsstoornis Phelan–McDermid syndroom gaat gepaard met sociale problemen, repetitief gedag, motor problemen, en cognitieve beperkingen. Daarnaast hebben patienten te maken maken verstoringen in het immuun systeem en problemen met de darmen. Helaas kunnen deze patienten momenteel nog niet goed behandeld worden. Het is daarom erg belangrijk om fundamentele kennis te vergaren met betrekking tot de mechanismen die bijdragen aan deze symptomen, en hun onderlinge samenhang. Om deze fundamentele kennis te vergaren wordt een transgeen muizen model voor dit syndroom gebruikt. We zullen in dit muizen model immuun gerelateerde factoren in het bloed en de hersenen meten, evenals gen expressie veranderingen in de hersenen en de samenstelling van de bacteriën in de darmen (microbioom). Ook zullen de dieren getest worden in een serie gedragstesten die belangrijke gedragsdomeinen omvatten welke ons in staat stellen om de onderlinge samenhang tussen gedragsveranderingen te begrijpen. Tenslotte zullen we middels functionele beeldvorming (hersenscans) van de muizen onderzoeken welke functionele veranderingen er in de hersenen zijn opgetreden in de muizen. In een deel van de muizen worden deze hersenscans gecombineerd met taken die het sensorisch vermogen van de dieren test. Dit project is onderdeel van een groter onderzoeksprogramma waarbij in muizen en mensen met het syndroom dezelfde testen/metingen worden afgenomen.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Dit project levert nieuwe fundamentele kennis met betrekking tot de mechanismen die ten grondslag liggen aan de gedragsveranderingen gerelateerd aan het Phelan–McDermid syndroom. De kracht van dit project is dat we mechanismen op meerdere niveaus onderzoeken (gedrag, gen expressie, immuun systeem factoren, darm bacteriën, hersenfunctie) voor diepgaand inzicht. Omdat dit project een onderdeel is van een onderzoeksprogramma met andere onderzoekers waarbij vergelijkbare metingen worden gedaan bij patienten, kunnen we bepalen welke bevindingen in de muizen ook bij de patienten worden gevonden. De combinatie van de muizen en patienten data kan uiteindelijk bijdragen aan een betere behandeling van de patienten.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	We maken gebruik van een transgeen muizen model voor het Phelan–McDermid syndroom. Er worden mannelijke en vrouwelijke dieren getest, op twee verschillende leeftijden: de pubertijd en volwassenheid. Er zijn maximaal <b>760</b> muizen nodig.

<p>3.4</p> <p>Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p>	<p>De gen mutatie leidt tot veranderingen in gedrag, waaronder verminderde sociale interactie, en verhoogd poetsgedrag. Met name het verhoogde poetsgedrag kan leiden tot wonden en daarmee ongerief. De wonden openbaren zich vanaf ongeveer maand 5.5. De experimenten zullen dan afgelopen zijn. De dieren worden dagelijks gemonitord op wonden. Wanneer de wonden meer dan 20% van het lichaam beslaan worden de dieren uit experiment gehaald.</p> <p>Een deel van de dieren zal gedood worden zonder voorafgaande handelingen</p> <p>Een ander deel van de dieren zullen onderworpen worden aan een serie aan gedragstesten. Deze gaan gepaard met blootstelling aan een nieuwe omgeving, welke de dieren uitdagen maar niet stressen, ook niet bij herhaald testen. Voor een test zullen de dieren voedsel deprivatie ondergaan. Dit betekent dat de dieren niet kunnen eten wat ze willen, maar een vooraf bepaalde hoeveelheid voer ontvangen waardoor de dieren afvallen (tot 85-90% van hun gewicht als ze kunnen eten wat ze willen). De dieren zullen voor de voedsel deprivatie 21-22 uur per dag sociaal geïsoleerd zijn. Mannelijke dieren die tijdelijk sociaal geïsoleerd worden en daarbij weer bij elkaar geplaatst worden kunnen gaan vechten met elkaar.</p> <p>Nog een ander deel van de dieren zal structurele hersenscans ondergaan, waarvoor ze verdoofd worden. Het zou kunnen gebeuren dat de dieren niet optimaal herstellen van de verdoving.</p> <p>Tenslotte zal een deel van de dieren <b>onder verdoving geïntubeerd worden voor mechanische beademing en een operatie</b> ondergaan om implantaten aan de schedel te bevestigen. Herstel van operatie gaat gepaard met wondpijn. Dieren zullen niet-invasieve beeldvorming ondergaan in wakkere toestand. De dieren zullen tijdens de beeldvorming taken uitvoeren, waarbij ze worden blootgesteld aan sensorische prikkels. Dit kan gepaard gaan met stress.</p>
<p>3.5</p> <p>Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?</p>	<p>Mild voor <b>442</b> muizen en matig voor <b>318</b> muizen</p>
<p>3.6</p> <p>Wat is de bestemming van de dieren na afloop?</p>	<p>Aan het einde van de experimenten worden de dieren gedood. Blood en hersenmateriaal wordt gebruikt voor gen expressie en immuun systeem metingen. De uitwerpselen van de dieren worden gebruikt om het microbioom te meten.</p>

## 4 Drie V's

<p>4.1</p> <p><b>Vervanging</b> Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.</p>	<p>Knaagdieren zijn traditionele diermodellen in de neurowetenschappen die verschillende relevante kenmerken vertonen van de hersenen van zoogdieren die worden gedeeld met mensachtigen. Dieren van lagere orde bezitten geen ontwikkelde hersenschors zoals die bij zoogdieren wordt gevonden en zijn daarom niet geschikt om de functie ervan te onderzoeken. Alternatieven zijn ook niet geschikt omdat het niet mogelijk is om in celsystemen of organoïden gedrag te meten en hersenstructuur en functie te meten middels hersenscans. De mens is ook niet geschikt om de muizen te vervangen, omdat het in de mens niet mogelijk is om hersenweefsel te verzamelen voor moleculaire metingen.</p>
<p>4.2</p> <p><b>Vermindering</b> Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.</p>	<p>We zullen bij elk dier meerdere metingen uitvoeren, ipv dat we voor elke meting een aparte groep dieren zullen gebruiken. Dit verlaagt het aantal benodigde dieren. Het meten van dezelfde dieren gedurende verschillende gedrag en hersenscansessies zullen tevens de parameterschattingen voor onze analyses verbeteren.</p>
<p>4.3</p> <p><b>Verfijning</b> Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.</p>	<p>De muis is het meest verfijnde diermodel omdat het enerzijds een voldoende ontwikkeld brein heeft om gedrag en hersenfunctie te meten relevant voor de mens en anderzijds het laagste diersoort is die deze eigenschappen heeft. De gekozen gedragstesten zijn zonder stressor. De dieren die geopereerd worden voor de hersenscans zullen verdoving en pijnstilling ontvangen. De dieren worden getest en gedood voordat wonden tgv poetsgedrag optreden.</p>
<p>4.4</p> <p>Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.</p>	<p>Chirurgie zal worden uitgevoerd bij geanesthetiseerde dieren. We hebben een vastgesteld chirurgisch protocol dat lokale en algemene pijnstilling omvat. Dieren zullen na de operatie worden gecontroleerd op bijwerkingen. Indien de dieren vroegtijdig wonden ontwikkelen tgv het poetsen, zullen deze wonden behandeld worden mits ze niet meer dan 20% van het lichaamsoppervlak in beslag nemen. Indien deze grens wordt overschreden, worden de dieren gedood. Dieren die een cognitieve taak zullen ondergaan en daarvoor op voedsel deprivatie (minder voedsel dan wat de dieren eten als ze onbeperkt toegang hebben tot voer), worden gezet en alleen in een kooi zitten, mogelijk dagelijks gedurende 2-3 uur sociaal interacteren met de oorspronkelijke kooi genoot. Dieren die in wakkere toestand hersenscans ondergaan worden eerst goed getraind om te wennen aan de geluiden die ze horen. Mannelijke muizen die na sociale isolatie weer bij elkaar worden gezet worden nauwkeurig gemonitord op agressie. Indien er teveel agressie is, worden de dieren weer uit elkaar gehaald en wordt besproken met de instantie voor dierwelzijn hoe de dieren het beste gehuisvest kunnen worden.</p>

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	22-102021
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee