

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Muizenstudies ten behoeve van bacteriën als therapie voor chronisch ontstoken darm;
1.2	Looptijd van het project	15-5-2017 - 15-5-2022
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Next generation probiotica, afweersysteem, chronische darmontsteking

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)	Een verstoorde balans van verschillende soorten bacteriën in de darm kan leiden tot diverse ziektebeelden, waarvan chronisch ontstoken darm bij de mens een van de meest pijnlijke en beperkende is. Ons streven is de balans tussen de verschillende darmbacteriën te herstellen. We gaan daartoe in muizen onderzoeken hoe de samenwerking tussen de bacteriën plaatsvindt en welke bacteriën (of de producten die deze uitscheiden) ontstekingsremmend kunnen werken.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	We verwachten een nieuw probioticum (bacterie met gezondheidsverbeterende functie) te vinden dat we kunnen gaan testen in mensen voor de behandeling van patiënten met darmklachten als gevolg van (langdurige) ontstekingen. We zullen een beter beeld krijgen van de ontstekingsremmende functies van de verschillende darmbacteriën en hoe verschillende soorten bacteriën met elkaar samenwerken. Deze kennis kan vervolgens misschien gebruikt worden voor andere ziekten waarbij de oorzaak (deels) ligt in een verstoorde balans in de darmbacteriën (diabetes, overgewicht).
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	In dit onderzoek zal gebruik worden gemaakt van muizen, waarvan sommige genetisch aangepast zijn om specifieke mechanismen van onder andere regulerende cellen van het afweersysteem beter te kunnen onderzoeken. Voor dit project van 5 jaar zullen maximaal 1198 muizen gebruikt worden, maar we hebben Voor dit project worden 198 extra dieren aangevraagd. Er zijn 3 potentiële bacteriestammen getest in plaats van 1, op basis van de in-vitro-testen. Hierdoor zijn er extra dieren nodig om ook nog verschillende diëten in combinatie met de bacteriën te kunnen testen.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De onderzoekers zullen onschadelijke darmbacteriën toedienen aan muizen. Dit kan een effect hebben op het lichaamsgewicht en de conditie van de muizen, maar aangezien we gezondheidsbevorderende bacteriën testen verwachten we geen negatieve effecten voor de muizen van het toedienen van deze bacteriën. De handelingen met de muizen kunnen pijn en stress veroorzaken. De meeste dieren zullen worden gebruikt in een model van darmontsteking, waar we de muizen met een chemisch stofje een milde darmontsteking bezorgen en waardoor de muizen een matige hoeveelheid ongerief ervaren. Vervolgens onderzoeken we wat het effect van de toegediende bacteriën op de ontstekingsverschijnselen is.

3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Bij ongeveer 80% van de muizen wordt darmontsteking opgewekt, de overige 20% van de muizen krijgt alleen darmbacteriën toegediend. Als gevolg van deze behandelingen zal deze 20% van de muizen naar verwachting licht ongerief ondervinden, voor 80% van de muizen is dit matig.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden geëuthanaseerd na afloop van het experiment. Een deel van de organen (bloed, darm, immuuncellen/-weefsel) wordt gebruikt voor microscopisch/macrosopisch onderzoek en de studie van gen - of eiwitexpressie.

4 Drie V's

4.1	Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdier vrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	Met dit onderzoek willen we bacteriestammen testen om uiteindelijk patiënten (preventief) te behandelen. Daarvoor is het vereist deze bacteriën eerst in de muis te testen voordat ze op vrijwillige basis in menselijke patiënten getest kunnen worden. Hoewel er uitgebreid gebruik gemaakt gaat worden van in-vitro-testen, zijn interacties tussen gastheer (mens of muis) en bacterie niet met behulp van celkweek te testen. Dit gaat met name om het effect van regulatiemoleculen die door (afweer)cellen worden geproduceerd en via het bloed op vele andere cellen en organen effect hebben.
-----	--	--

4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	In eerste instantie worden in-vitro-testen met cellijnen van mens of muis, gebruikt om een uitgebreide screening uit te voeren van de meest veelbelovende ontstekingsremmende bacteriën. In deze screening zullen we kijken naar de productie van moleculen die ontstekingsreacties remmen of bevorderen. Slechts een selectie van bacteriën (die productie van ontstekingsremmende moleculen bevorderen terwijl ze weinig of geen ontstekingsbevorderende moleculen veroorzaken), zal vervolgens worden gebruikt in de proefdieren, waardoor het aantal benodigde dieren beperkt wordt. Verder berekenen we met statistiek het optimale aantal dieren, zodat we met een dierproef een betrouwbaar resultaat kunnen behalen maar toch zo min mogelijk dieren hoeven te gebruiken. Tenslotte zijn er van de muis ook de meeste genetisch aangepaste dieren beschikbaar, waardoor mechanistisch onderzoek beter en wellicht met minder dieren kan worden uitgevoerd.
4.3	Verfijning Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersmodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.	Voor het bestuderen van ontstekingsfactoren is de muis het meest gebruikte dier, bovendien zijn er voor de muis zorgvuldig beschreven modellen van darmontsteking beschikbaar. In een vooronderzoek zoeken we naar de optimale dosis waarmee we darmontsteking bij muizen kunnen opwekken om de effecten van het toedienen van darmbacteriën te kunnen testen, terwijl daarbij de belasting voor de muizen zo laag mogelijk is.
4.4	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	De experimenten zullen alleen worden uitgevoerd door bekwame onderzoekers en medewerkers van het dieren lab. Er zal zeer regelmatig observatie zijn van het welzijn van de dieren en waar nodig zullen we tijdens handelingen verdoving gebruiken. We huisvesten de dieren in groepsverband en er zal kooiverrijking aanwezig zijn. Tijdens de proeven met het darmontstekingsmodel zal het gewicht van de muizen dagelijks bepaald worden zal ook de ontlasting bekeken worden en zal de frequentie van observatie verder opgevoerd worden. Een te sterke afname van het gewicht, of bloed in de feces zullen worden gebruikt als vroege parameters voor het waarnemen van ontstekingen. Bij enig teken van onverwacht (hoger) ongerief zullen de dieren uit de proef gehaald worden.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

10 januari 2019

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Betreft een wijziging