



Niet-technische samenvatting 2015113

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Stress of ziekte tijdens de zwangerschap: waarom is dat erger voor zoontjes dan voor dochtertjes?
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Sekseverschillen, immuuncel, hersenen, autisme

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)
- Als een zwangere vrouw ziek wordt, of chronische stress heeft, heeft dat vaak ook gevolgen voor het ongeboren kind. Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat stress of ziekte bij de moeder tijdens de vroege zwangerschap schadelijker is voor mannelijke dan voor vrouwelijke nakomelingen. Ook wordt steeds duidelijker dat de kinderen van gestreste of zieke moeders een grotere kans hebben op hersenaandoeningen zoals autisme spectrum stoornissen. Dit is opvallend aangezien veel meer mannen dan vrouwen lijden aan dit soort stoornissen.
- Bij stress of ziekte van de moeder worden in de hersenen van de ongeboren baby's bepaalde immuuncellen (afweercellen) geactiveerd. Recentelijk is aangetoond dat deze specifieke immuuncellen in de hersenen van baby's nog een andere rol spelen: ze zijn namelijk ook betrokken bij het mannelijk worden van de hersenen van jongetjes (masculinisatie).
- Als een moeder stress ondervindt of ziek wordt, wordt dit type immuuncel twee keer geactiveerd in het ontwikkelende jongetje: 1 keer als gevolg van de stress of ziekte van de moeder en 1 keer als gevolg van de masculinisatie van de hersenen, terwijl dit type immuuncel in het ontwikkelende meisje maar 1 keer wordt geactiveerd als de moeder stress of ziekte ondervindt (er vindt geen masculinisatie van de hersenen plaats in meisjes). In dit project onderzoeken wij of deze dubbele activatie van deze specifieke immuuncel in jongetjes de immuuncel overactiveerd. Overactivatie van deze cellen kan nadelige gevolgen hebben op de hersenen en het gedrag. Zo zouden dus jongetjes vatbaarder kunnen zijn voor de gevolgen van ziekte of stress in de moeder. Dit onderzoek zou voor het eerst een mechanisme kunnen blootleggen dat zou kunnen verklaren waarom jongetjes vaak meer last hebben van ziekte of stress van de moeder dan meisjes.
- Dit mechanisme zou ook een belangrijke rol kunnen spelen in de etiologie van autisme en andere hersenstoornissen die vaker bij mannen dan vrouwen voorkomen.
- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Dit onderzoek is fundamenteel van aard en zal bijdragen aan de kennis van seksespecifieke kwetsbaarheid als de moeder ziekte of stress ervaart. Deze studie zal niet direct leiden tot medicijnen voor autisme en andere hersenaandoeningen, maar door nieuwe inzichten te verschaffen, kan het wel aanknopingspunten bieden voor vervolgonderzoek naar geschikte medicijnen. De resultaten zouden ook, na vervolgonderzoek, kunnen leiden tot voorlichting van zwangere vrouwen, met name t.a.v. het eerste deel van de zwangerschap. Zo ook zouden jongetjes die geboren worden na een zwangerschap met specifieke kenmerken (bv hoge koorts in het eerste trimester van de zwangerschap of opname in het ziekenhuis) gescreend kunnen worden op een autisme spectrum stoornis en andere hersenaandoeningen, zodat een eventuele aandoening vroeg gediagnosticeerd wordt en interventies vroeg kunnen beginnen. Het is wetenschappelijk aangetoond dat vroege interventies de levenskwaliteit en productiviteit van mensen met autisme sterk verhoogd.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- Wij zullen de muis gebruiken als onderzoeksmodel. Wij hebben maximaal 1414 dieren nodig voor een periode van 5 jaar.
- 3.4 Wat zijn bij dit project de
- Sommige dieren zullen na de ingreep een lichte gewichtsafname laten zien. We verwachten geen negatieve gevolgen voor de

[

verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	lange termijn.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	We schatten de gevolgen voor zowel moeders als jongen in als licht ongerief.
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De jonge muizen worden gedood in het kader van het experiment. De moeders kunnen worden gebruikt voor onderwijsdoeleinden.

4 Drie V's

4.1 Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdierlijke alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	Er is geen vervanging voor deze dierproeven beschikbaar. We bestuderen hoe een bepaalde immuuncel een rol speelt in de effecten van ziekte tijdens de zwangerschap, een biologisch fenomeen dat niet door computersimulaties of anderszins vervangen kan worden. De onderzochte processen zijn afhankelijk van een complex samenspel van biologische factoren waaronder epigenetische veranderingen en het stress-systeem. Een belangrijke uitkomstvariabele is onder andere complex gedrag. Dit alles kan niet betrouwbaar nagebootst worden. Aangezien we mechanismen bestuderen en het effect van onze manipulaties willen zien op de hersencellen is het ook niet mogelijk onze studies in mensen te doen.
4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	De dieren waar we het gedrag van testen zullen we ook gebruiken voor de bestudering van de immuuncellen in het brein. Hierdoor hebben we in totaal minder dieren nodig. Ook zal het hersenmateriaal optimaal gebruikt worden. Beide hersenhelften zullen gebruikt worden voor verschillende technieken zodat we met zo min mogelijk dieren een gedetailleerd beeld krijgen van de processen die spelen.
4.3 Verfijning Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen	De gebruikte technieken zijn in het lab al geoptimaliseerd, er is dus weinig kans dat er iets misgaat of dat weefsel niet gebruikt kan worden. De labs en betrokkenen hebben erg veel expertise op dit onderzoeksgebied.

[

diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

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 gehuisvest in groepen en de kooien zijn uitgerust met kooiverrijking. De jongen worden volgens de meest up to date inzichten verdoofd. De dieren worden na een behandeling intensief verzorgd en systematisch gemonitord op lichaamsgewicht en gedrag. Bij een grote gewichtsval wordt euthanasie toegepast (maar wordt niet verwacht).

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

25 juni 2015

Beoordeling achteraf

geen