Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 2016597

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	De rol van het maternale microbioom in een gezonde zwangerschap en gezonde nakomelingen
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Zwangerschap, voeding, bacteriën, placenta, lange termijn

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
- ☐ 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)

In dit project is ons eerste doel om vast te stellen of we met voeding de bacteriën kunnen beïnvloeden die van nature voorkomen in de placenta (de moederkoek die in de baarmoeder wordt gevormd als de vrouw zwanger is).

We weten dat voeding tijdens de zwangerschap invloed heeft op de cellen van het afweersysteem die in de placenta voorkomen. We weten welke stoffen deze cellen uitscheiden, maar niet hoe dat samenhangt met de bacteriën die in de placenta aanwezig zijn.

We weten ook dat bij dieren die tijdens de zwangerschap een bepaald dieet kregen, de nakomelingen minder vatbaar zijn voor het ontwikkelen van allergieën. Maar we weten niet of dit mogelijk samenhangt met effecten van die voeding op de bacteriën in de placenta.

		Het wetenschappelijke belang van ons onderzoek is dat we te weten komen of de bacteriën in de placenta een belangrijke schakel kunnen vormen in dit geheel. Daar is nog niets over bekend, dus we zoeken naar de "missing link". Wat we in dit project willen bekijken is of het mogelijk is om de bacteriën van de placenta met voeding te beïnvloeden, en of dit uiteindelijk een effect kan hebben op het verloop van de zwangerschap. Daarnaast willen we bekijken of negatieve effecten van het gebruik van antibiotica (bacteriedodende medicijnen) tijdens de zwangerschap (deels) te voorkomen zijn door het aanpassen van het dieet.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Zwangere muizen krijgen een gewoon dieet of een experimenteel dieet. Dit experimentele dieet is het gewone dieet met daaraan toegevoegd voedingsvezels waarvan bekend is dat ze een positief effect hebben op het afweersysteem en op de darmbacteriën. Hiervan verwachten we dat we ook tijdens de zwangerschap veranderingen kunnen meten in de bacteriën in de placenta, de darm en de mondholte van de moederdieren als gevolg van het dieet. Dit is nog niet eerder bepaald, en de opbrengt zal dus zijn dat we beter zullen begrijpen hoe de voedingsvezels een positief effect hebben. Daarbij willen we bepalen hoe het gebruik van antibiotica die ook door mensen worden gebruikt invloed kunnen hebben op deze bacteriën, en of negatieve effecten hiervan kunnen worden voorkomen door het gebruik van de voedingsvezels. De uiteindelijke opbrengst hiervan is dat we kunnen bepalen of het mogelijk is dat wanneer tijdens de zwangerschap antibiotica worden toegediend, het microbioom in de placenta beschermd wordt door het geven van een dieet. Daarna zal gekeken worden of de eerder gevonden effecten op het afweersysteem van de nakomelingen gelinkt kunnen worden aan veranderingen in de bacteriën in de moederdieren. Dit zal bijdragen aan het begrip van eerder gevonden resultaten waarbij is vastgesteld dat deze voedingsvezels ervoor kunnen zorgen dat nakomelingen minder allergisch worden. De opbrengst hiervan is dat we meer inzicht krijgen in hoe een dieet met voedingsvezels er aan bijdraagt dat allergie (deels) voorkomen kan worden, en dit kan erbij helpen om nog betere strategieën te ontwikkelen om dit soort niet-overdraagbare ziekten te voorkomen
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	In totaal zullen we maximaal 1320 muizen gebruiken
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De vrouwelijke dieren moeten tijdens de zwangerschap twee keer per week gewogen worden. Omdat we de effecten op bacteriën willen bekijken zullen we de dieren tijdens en na het wegen apart zetten, zodat we poepmonsters kunnen verzamelen om te analyseren. De keuze voor de soort antibiotica zullen we laten bepalen door de wijze van toediening, omdat we er de voorkeur aan geven de dieren het antibioticum vrijwillig te laten opdrinken. Als dat niet kan, moeten we de antibiotica zelf toedienen. Omdat de mannelijke dieren na de fok vrij agressief zijn moeten ze apart gehuisvest worden, anders kunnen ze elkaar ernstig verwonden of doodbijten. Omdat muizen groepsdieren zijn is aparte huisvesting niet goed voor hun welzijn. De vrouwelijke muizen die we gebruiken voor het experiment worden op dag 17 van de zwangerschap gedood, onder volledige anesthesie. Om in de nakomelingen te kijken naar de het ontwikkelen van allergie moeten de muizen allergisch gemaakt worden. Hiervoor geven we de muizen één keer een injectie. Om te kijken hoe allergisch de nakomelingen worden testen we de allergische reactie in de huid en de longen. Om de huidreactie te kunnen

		meten geven we de muizen onder anesthesie een injectie in het oor. Om de reactie in de longen te kunnen meten stellen we de muizen drie keer 20 minuten bloot aan de stof waarvoor ze allergisch zijn gemaakt. Hiervoor plaatsen we de muizen in een bak waarin ze vrij kunnen bewegen, en de stof wordt hierin verneveld zodat de muizen dit inademen. Bij de allergische dieren kan hierbij een allergische reactie optreden. De hierboven genoemde handelingen zijn stressvol voor de muizen.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Op basis van bovengenoemde punten delen we de ernst als volgt in: 93% licht, 7% matig
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De vrouwelijke dieren en de nakomelingen worden gedood. De vrouwelijke dieren die niet zwanger worden en de mannelijke dieren worden aangeboden voor hergebruik zodat deze nog voor andere doeleinden kunnen worden gebruikt.

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.	We bestuderen in dit experiment een orgaan, de placenta, dat geheel nieuw gevormd wordt tijdens de zwangerschap, de effecten van bacteriën die hier van nature voorkomen en de mogelijke wisselwerking met voedingsvezels. Dit is te complex om na te bootsen in het laboratorium. We denken dat dit soort onderzoek uiteindelijk wel in mensen kan worden uitgevoerd, maar we vinden het onverantwoord dit onderzoek nu al in zwangere vrouwen uit te voeren omdat er nog niets bekend is over wat de effecten zijn van voeding (al dan niet in combinatie met antibiotica) op de bacteriën in de placenta
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	We hebben onze dieraantallen zo nauwkeurig mogelijk bepaald op basis van de methode waarmee de bacteriën gemeten kunnen worden. Om hier zinvolle uitspraken over te kunnen doen hebben we minimaal 10 dieren per groep nodig. In de experimenten waarin we gaan kijken naar de nakomelingen, en de ontwikkeling van hun afweersysteem willen we zowel de mannelijke als de vrouwelijke dieren gebruiken. Hierdoor hoeven er minder dieren zwanger te 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.	We hebben gekozen voor de muis, omdat we dit onderzoek willen vergelijken met eerdere onderzoeken waarin we ook muizen hebben gebruikt. De muis is goed geschikt gebleken voor het meten van verschillen van afweercellen en de stoffen die deze cellen uitscheiden in de placenta. We hebben gekozen voor het allergiemodel in de nakomelingen, omdat we hiervan weten dat we de effecten van de het dieet van de moeder hierin

	goed kunnen meten.
Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	We plaatsen de dieren in een kamer met zo min mogelijk verstoringen. De kooien van de zwangere muizen worden zo min mogelijk verstoord. De kooien worden voorzien van extra materiaal om nesten mee te bouwen. De mannelijke dieren worden apart gehuisvest om te voorkomen dat ze gaan vechten met elkaar. De mannelijke dieren gebruiken we voor het zwanger maken van de vrouwelijke dieren. Wanneer er binnen het project gedurende een langere periode geen zwangere vrouwtjes nodig zijn, zullen we de mannetjes aanbieden voor hergebruik, om de tijd waarin ze alleen zitten zoveel mogelijk te beperken. Voor de toediening van de antibiotica zoeken we naar mogelijkheden dit zo veel mogelijk stress-vrij toe te dienen aan de muizen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	17 augustus 2016
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee