



Niet-technische samenvatting 2017826

1 Algemene gegevens

| | |
|------------------------------|--|
| 1.1 Titel van het project | Het effect van beïnvloeding van de darmflora op van het afweersysteem, de hersenen en gedrag bij autisme |
| 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Autisme, valproïnezuur, darmflora, gedrag |

2 Categorie van het project

| | |
|--|---|
| 2.1 In welke categorie valt het project. | <input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek |
| | <input checked="" 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 wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang) | <p>Autisme Spectrum Stoornis (ASS) is een verzamelnaam voor verschillende gedragsstoornissen die zich kenmerken in</p> <ul style="list-style-type: none">• beperkingen in sociale interactie• beperkingen in communicatie• herhalingen van gedragingen• specifieke interesses <p>Het is niet bekend wat precies de oorzaak van autisme is. Naast erfelijke factoren en de leeftijd van de ouders tijdens de bevruchting zijn er steeds meer aanwijzingen dat omgevingsfactoren een rol te spelen.</p> <p>Veel patiënten ervaren problemen met hun darmen die kunnen bestaan uit buikpijn, diarree of verstoppingen. Recent onderzoek heeft aangetoond dat de karakteristieke autistische gedragsveranderingen geassocieerd zijn met</p> |
|---|--|

ontstekingsreacties in de hersenen en in de darmen. De darmproblemen gaan gepaard met een verhoogde darm doorlaatbaarheid en een verandering in de samenstelling van de bacteriën in de darm (darmflora). De samenstelling van de darmflora speelt een belangrijke rol bij de afweer tegen schadelijke micro-organismen, ze levert belangrijke voedingsstoffen voor zowel de darmcellen als ook de hersenen en ze beïnvloedt de werking van het afweersysteem.

Het doel is inzicht te krijgen in het mechanisme van de darm-brein in autisme:

1. Door middel van dit onderzoek willen we testen of veranderingen in de darmflora door voedingsmiddelen of antibiotica van invloed zijn op gedrag en darmproblemen in autisme.
2. Door middel van specifieke blokkers willen we het werkingsmechanisme van de voedingsmiddelen in autisme verder onderzoeken.
3. Onderzoek in het darmweefsel, het immuunsysteem en de hersenen zal meer inzicht geven in de rol van de darmflora.

Model: Het is bekend dat kinderen waarvan de moeders tijdens de zwangerschap het anti-epilepticum valproïnezuur gebruikt hebben, meer kans hebben op het ontwikkelen van autistisch gedrag. Ook de pups van moedermuizen, die tijdens de zwangerschap behandeld met valproïnezuur, vertonen dit autistische gedrag en hebben darmontsteking en een verstoorde samenstelling van de darmflora. In dit muizenmodel voor autisme zullen de voedingsmiddelen en antibiotica getest worden op gedrag en de darmen van de muizen om inzicht te krijgen in het darm-brein werkingsmechanisme.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

Wij verwachten dat doormiddel van voeding aangebrachte veranderingen in de darmflora en de daarmee gepaard gaande veranderingen in het afweersysteem, aanleiding zullen geven tot veranderingen in de hersenen en een vermindering van het autistisch gedrag. Daarnaast verwachten we dat de te onderzoeken voeding een gunstig effect kunnen hebben op de darmproblemen bij autisme waardoor er een betere kwaliteit van leven zijn zal.

Het huidige onderzoek geeft inzicht in de samenhang tussen de darmen, het afweersysteem en autistisch gedrag. Door middel van voeding zullen de darmbacteriën en ontwikkeling van het afweersysteem beïnvloed worden. Uit een overzicht van lopende klinische studies op het gebied van autisme blijkt dat er vooral farmacologische stoffen met een centrale neuronale werking getest worden (<https://www.centerwatch.com/clinical-trials/listings/condition/612/autism>).

De uitkomsten van de studies zullen in de toekomst naast de wetenschappelijke kennis die vergaard wordt, mogelijk gebruikt kunnen worden voor voedingsadviezen aan autistische patiënten en nieuwe aangrijpingspunten van behandeling met medische voeding of afgeleide farmaceutische producten.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Voor dit onderzoek zullen er in 5 jaar tijd maximaal **3072 muizen** gebruikt worden.

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

Alle muizen zullen licht ongerief ondervinden. Dit ongerief wordt voornamelijk bepaald door stress die ontstaat tijdens de handelingen (zoals oppakken van de dieren, injecteren van medicatie en plaatsen in nieuwe omgeving). Daarnaast zullen zwangere muizen geïnjecteerd met valproïnezuur licht ongerief ondervinden. Dit ongerief bestaat uit ook uit lichte stress. Het totale ongerief zal de score licht niet overschrijden.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

Alle dieren zullen licht ongerief ondervinden.

- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? Naast de effectiviteit van de voedingscomponenten of de medicatie op het gedrag zal ook het werkingsmechanisme van de ontstane effecten bestudeerd worden. Aan het eind van iedere studie zullen de dieren worden gedood. Bloed en organen zullen voor verder onderzoek worden geïsoleerd.

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.
- De in autisme waar genomen gedragsveranderingen zijn het resultaat van een reeks complexe, ontwikkelingsprocessen in het lichaam waarbij een groot aantal cellen, orgaansystemen en mogelijk ook de darmflora samenstelling in het dier met elkaar samenwerken. Deze samenwerkingsverbanden kunnen vooralsnog niet worden nagebootst in celkweek modellen. Daarnaast is het niet mogelijk met celonderzoek de interacties te onderzoeken tussen het afweersysteem en het zenuwstelsel. Effecten op de samenstelling van de darmflora en/of immunologische effecten van voedingsstoffen zijn in het verleden al onderzocht op bacterien en in in celsystemen. Op basis van deze resultaten zal de samenstelling van de voedinginterventies bepaald worden. Onderzoek in mensen is uitgesloten omdat het verkrijgen van darm en brein materiaal ethisch niet mogelijk is.
- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
- Het aantal dieren zal zo veel mogelijk worden beperkt door gebruik te maken van informatie uit voorgaande studies en statistische programma's/software om het aantal muizen per groep te berekenen.
- Vaak blijkt dat er niet in elke studiegroep evenveel dieren nodig zijn. Bijvoorbeeld van specifieke negatieve controle groepen, die in iedere studie worden meegenomen, kunnen mogelijk minder dieren worden meegenomen. Dit zal per studie afzonderlijk worden bepaald waarbij er advies wordt gevraagd bij statistici en de Instantie voor Dierwelzijn.
- 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.
- Het autisme muizenmodel, dat gebruikt zal worden, is goed gevalideerd. Binnen onze onderzoeksgroep is het meten van een groot aantal gedrags- en afweersysteem parameters geoptimaliseerd. Deze parameters zijn representatief voor wat er in de mens gebeurt. Over het algemeen worden er geen bijwerkingen verwacht van de voedingsstoffen die getest gaan worden in het muizenmodel. Ook verwachten we van de verschillende doseringen antibiotica geen bijwerkingen. Alle dieren worden echter dagelijks gecontroleerd.
- Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.
- De dieren worden gehuisvest in een hiervoor goedgekeurde faciliteit in kooien met kooiverrijking. Dieren worden dagelijks gecontroleerd op welzijn door gecertificeerd personeel. Alle handelingen worden zo kort en efficiënt mogelijk uitgevoerd en alleen door bevoegd en bekwaam personeel om de hoeveelheid stress bij de dieren zo veel mogelijk te beperken. Het gedrag van de dieren wordt dagelijks gemonitord.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

14 maart 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee