



## Niet-technische samenvatting 20197786

**1 Algemene gegevens**

1.1 Titel van het project	Invloed van darmbacteriën op de werking van psychofarmaca
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	darmflora, stofwisseling, transmitters, darmproblemen

**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
	<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

*U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*

**3 Projectbeschrijving**

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	<p>Het is bekend dat darmbacteriën een belangrijke rol spelen bij de vertering van voedingsvezels, en dat ze een invloed uitoefenen op de werking van ons immuunsysteem. Recent is duidelijk geworden dat sommige darmbacteriën eveneens in staat zijn om oraal toegediende medicijnen ter behandeling van hersenaandoeningen geheel of gedeeltelijk om te zetten in stoffen die geen - of juist een geheel andere werking hebben dan aanvankelijk werd beoogd. Deze vinding kan (mede) verklaren waarom mensen zo verschillend reageren op medicatie tegen hersenaandoeningen, zoals depressie, schizofrenie, en neurodegeneratieve ziekten (zoals Parkinson's).</p> <p>Bovengenoemde hersenaandoeningen zijn veelal het gevolg van, of geassocieerd met, stoornissen in de overdracht van bepaalde signaalstoffen (neurotransmitters) die o.a. ook betrokken zijn bij regulatie van stemming.</p>
---	---

Naast hun werking in de hersenen zijn deze neurotransmitters ook belangrijk in het maagdarmkanaal, daar regelen ze namelijk de bewegelijkheid (motiliteit/peristaltiek) van de darmen. Eerder genoemde hersenaandoeningen en het hebben van darmproblemen (zoals obstipatie, darmovergevoeligheid, coeliakie) komen relatief vaak samen voor, hetgeen een gemeenschappelijke veroorzaker suggereert. Een verstoorde balans in de samenstelling van de darmbacteriën zou verantwoordelijk kunnen zijn voor deze link.

Dit project heeft als doel het effect te bestuderen van darmbacteriën op de werking van medicijnen die in staat zijn eerder genoemde neurotransmitter systemen te beïnvloeden, zowel in de darmen als in de hersenen.

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

Het ontwerpen van effectieve behandelingswijzen en de verdere ontwikkeling van geneesmiddelen met zo weinig mogelijk bijwerkingen vereist een goed begrip van de stofwisselingsactiviteit van darmbacteriën. Meer inzicht hierin zal ongetwijfeld de ontwikkeling van gepersonaliseerde geneesmiddelen voor maagdarm- en hersenaandoeningen kunnen verbeteren.

Dit is niet onbelangrijk aangezien 30.000 mensen jaarlijks in de WAO (arbeidsongeschiktheidswet) terecht komen vanwege psychische problemen. Behandelingsopties zijn nog steeds beperkt, mede vanwege het feit dat de optimale dosering van de medicatie per persoon enorm kan verschillen. Kennis van de onderliggende factoren, waaronder individuele variaties in de samenstelling van darmbacteriën zou de medicatieve behandeling van patiënten met verschillende psychiatrische ziekten en stoornissen van het zenuwstelsel en het maagdarmstelsel belangrijk kunnen verbeteren.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Ratten, verwacht aantal: 629

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

De dieren zullen eerst worden getraind op het drinken van suikerwater. Hiertoe worden de dieren vanuit hun sociale leefstructuur (met 4 a 5 ratten per kooi) gedurende 10 keer over een periode van 3 weken kort individueel gehuisvest (~15 min) waarbij de dieren suikerwater uit een pipet leren drinken. Dit brengt een milde vorm van ongerief met zich mee.

Na het leren drinken van suikerwater zullen de dieren een operatie ondergaan waarbij er een permanente canule in een ader (vena jugularis) wordt geïmplanteerd. Hoewel dit onder algehele narcose wordt uitgevoerd, en de ratten hier goed van herstellen, is er sprake van matig ongerief. Daarnaast zullen ratten individueel worden gehuisvest, om te voorkomen dat de geïmplanteerde canule wordt beschadigd. Individuele huisvesting draagt ook bij tot enig ongerief.

Tijdens de fase van individuele huisvesting worden de dieren bemonsterd op bloed en faeces, krijgen ze bepaalde medicijnen, antibiotica en darmbacteriën toegediend, die allen milde vormen van ongerief teweeg brengen.

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

- 1) Trainingsfase: alle dieren ondergaan eerst enige ongerief door het leren drinken van suikerwater onder kort individueel gehuisveste toestand. Ongerief: gering
- 2) Implantatie van bloedmonstercanule en individuele huisvesting. Ongerief: matig

3) Experimenteerfase: Na herstel van de operatie zal worden gestart met orale toediening (via suikerwater) van medicijnen, antibiotica en/of probiotica, en zullen de ratten worden bemonsterd (bloed en faeces).

Ongerief: gering

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren worden geëuthanaseerd na afloop van het experiment, waarna diverse weefsels zullen worden verzameld en geanalyseerd.

## 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.

Dit onderzoek kan niet rechtstreeks bij de mens worden uitgevoerd, omdat het dan niet mogelijk is om darm- en hersenmonsters te nemen. Proefdier-vrije alternatieven zijn niet mogelijk omdat dit onderzoek de relatie betreft tussen hersenen, maag-darmstelsel, en bloedcirculatie in een levende dier.

### 4.2 Vermindering

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

We streven ernaar om het materiaal van elk dier optimaal te benutten door experimenten waar mogelijk te combineren. Zo zullen spiegels van medicijnen in de bloedbaan en weefsels, darmwerking, darmbacteriën, en de gecombineerde effecten op doelorganen allemaal in dezelfde dieren worden onderzocht.

### 4.3 Verfijning

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersoort(en) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

Ratten en mensen delen de belangrijkste soorten darmbacteriën. Daarnaast zijn fysiologische processen en stofwisselingsprocessen bij ratten en mensen zeer vergelijkbaar, en werken de hersenen op basaal niveau op eenzelfde manier. Ratten bieden dus een betrouwbaar model voor mensen als het gaat om de bestudering van de individuele verschillen op de respons op medicijnen gebruikt voor de behandeling van hersenaandoeningen, en de rol van darmbacteriën hierin. Hiertoe wordt gebruik gemaakt van ratten met een relatief grote genetische variatie -zgn. "outbred" ratten. Deze dieren zijn uitermate geschikt om onderzoek te doen waarbij individuele verschillen tussen dieren m.b.t. tot regulatie van stemming, neurotransmittersystemen, en stofwisseling van belang zijn, en dus ook om relaties tussen darmbacteriën en effectiviteit van medicijnen te onderzoeken.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

Voorafgaand zullen de ratten worden getraind op het vrijwillig drinken van suikerwater. Aangezien ratten de smaak van suikerwater erg lekker vinden, kunnen medicijnen en antibiotica/probiotica gemengd met suikerwater op een vrijwel stressloze manier oraal worden toegediend.

Hoewel individuele huisvesting gepaard gaat met enig ongerief, zal dit ongerief beperkt blijven tijdens de fase waarin ze voorzien zijn van een bloedmonstercanule. Tijdens deze periode zullen de dieren in staat blijven elkaar te zien, te horen, en te ruiken.

De experimenten zijn ontworpen om de maximale hoeveelheid informatie uit elk dier te verkrijgen zonder onnodig ongerief te veroorzaken.

Bloedmonsters zullen worden afgenomen via de geïmplanteerde veneuze canule. De implantatie van deze canule is eenmalig, en ratten herstellen doorgaans volledig van deze operatie. Dit maakt het mogelijk om ongestoord bij de ratten over meerdere weken bloedmonsters te kunnen nemen.

Narcose en pijnstilling worden toegepast waar nodig.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum 6 september 2019

Beoordeling achteraf Nee

Andere opmerkingen Nee