

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	De impact van 'milk fat globule membrane' op het denkvermogen van gezonde ratten en ratten welke zijn blootgesteld aan een ongezond dieet
1.2	Looptijd van het project	1-1-2020-1-1-2025
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Borstvoeding, Denkvermogen, Hersenen, Ongezonde voeding, Ontsteking

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)

Voeding speelt een kritische rol op de ontwikkeling van de hersenen. In borstvoeding zitten een aantal complexe en unieke structuren van suikers, eiwitten en vetten. Één van deze structuren wordt 'milk fat globule membrane' (MFGM) genoemd. MFGM zijn vetbolletjes welke voornamelijk bestaan uit eiwitten en vetten, maar ook andere belangrijke bioactieve componenten bevatten, zoals vitaminen. MFGM blijkt een positief effect te hebben op de hersenontwikkeling en het denkvermogen, zoals het geheugen. Echter, wat de onderliggende biologische werkingsmechanismen zijn, zijn vooralsnog onbekend, en willen we in dit project gaan onderzoeken.

Een hoge inname van voedsel met veel suiker en verzadigd vet (ongezond voedsel), kan resulteren in afwijkingen in de darmen, de stofwisseling en kan een chronische ontstekingsreactie opwekken. Deze veranderingen in het lichaam blijken sinds kort ook negatieve gevolgen te hebben voor de hersenfunctie en het denkvermogen. Het is daarom verontrustend dat steeds meer mensen, en ook kinderen, ongezond eten. Bovendien kan ongezonde voeding een aantal stofwisselingsprocessen in het lichaam beïnvloeden, zoals het zogenoemde 'tryptofaan-kynurenine systeem', welke op zijn beurt ook weer de biologische processen in de hersenen beïnvloeden. Sinds enkele jaren zijn er aanwijzingen dat het (borst)voedingscomponent MFGM anti-ontstekingseffecten laat zien, cholesterolwaarden en de bloeddruk in mensen met overgewicht kan verlagen, en de communicatie tussen hersencellen bevordert.

In dit project willen we onderzoeken of en hoe MFGM, via het specifieke biologisch mechanisme van het 'tryptofaan-kynurenine systeem', de dieet-geïnduceerde ontsteking kan verminderen en de hersenfuncties en het denkvermogen kan verbeteren.

3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Dit onderzoek omvat twee onderzoeksgebieden, namelijk 1) voeding en metabole ziekten, en 2) denkvermogen en hersenaandoeningen. Daarom zijn de resultaten welke voortvloeien uit dit project toepasbaar op een breed wetenschappelijk netwerk. Bovendien blijken ontstekingsreacties en stofwisselingsproblemen een steeds grotere rol te spelen bij verschillende neurodegeneratieve aandoeningen, metabole ziekten en kanker. Wat momenteel echter speculatief blijft, is de precieze relatie tussen stofwisseling, ontsteking, en denkvermogen. Deze relatie zal in dit project worden opgehelderd. Het project bevat veel originele en innovatieve aspecten die het wetenschappelijke inzicht zullen bevorderen. Er worden experimentele diëten getest en er worden metingen verricht in zowel gedrag, bloed, lever-, vet- en hersenweefsel binnen hetzelfde dier. Het verkrijgen van deze kennis is van cruciaal belang voor het ontwikkelen van preventieve strategieën en therapeutische interventies.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Ratten: 112
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	In dit project worden 50% van de dieren blootgesteld aan een ongezond dieet met veel suiker en verzadigd vet. De verwachte verhoogde glucose- en insuline spiegels en de chronische ontstekingsreactie in de dieren kunnen ertoe leiden dat de dieren zich minder vitaal voelen. De dieren zullen 1 dag in de week individueel worden gehuisvest om nauwkeurig de hoeveelheid gegeten voedsel en drinken per dier te monitoren. Daarnaast zullen de dieren om de 4 weken, 2 dagen individueel worden gehuisvest om lichaamsactiviteit, dag/nachtritme en eet en drinkpatroon te kunnen registreren. Er zal om de vier weken bloed worden afgenomen. Voor bepaalde gedragstesten worden de dieren beloond met voedsel en is het noodzakelijk dat de dieren veel trials doorlopen om bepaalde gedragsparameters betrouwbaar te kunnen berekenen. Om de dieren hiervoor te motiveren, zal het standaard aanwezige voedsel 3-4 uur voorafgaand aan de gedragstest verwijderd worden. Direct na afloop van de test wordt het voer weer beschikbaar gesteld aan de dieren.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Matig ongerief vanwege de individuele huisvesting, blootstelling aan het ongezonde voedsel (in de helft van de dieren) en meerdere bloedafnames, welke allen stress en een vermindering van het welzijn kan veroorzaken.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden gedood na afloop van de proef.

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.
- Verstoringsen in het gedrag, het functioneren van de hersenen en de interactie tussen lichaamsprocessen en de hersenen kunnen alleen worden onderzocht door een geheel individu en het gedrag te meten. Voor de voorgestelde proeven in dit project kunnen daarom helaas geen losse organen of celkweken worden gebruikt. Na afloop van de studie willen we biologische processen in de lever, het vet en de hersenen onderzoeken. Aangezien deze weefsels uit het lichaam moeten worden verwijderd, is het niet mogelijk om deze onderzoeken bij mensen uit te voeren. Daarnaast worden in Nederland voedingsinterventies op gezonde kinderen niet goedgekeurd. Het is niet mogelijk om eerder gebruikte dieren in ons project te hergebruiken omdat 1) eerdere gedragservaringen van invloed kunnen zijn op de uitkomsten van onze metingen, en 2) de voedingsinterventies moeten allen op dezelfde jonge leeftijd starten in een specifieke rattenstam, welke vermoedelijk niet beschikbaar is.
-
- 4.2 **Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
- Het aantal ratten welke nodig zijn voor dit project is zorgvuldig berekend door middel van statistische toetsen, inzichten uit eerder onderzoek en onze eigen voorlopige gegevens. De onderzoeken zijn zo opgezet dat we dezelfde dieren kunnen gebruiken voor de verschillende metingen. Vanwege de ervaring van de geassocieerde onderzoekers, verwachten we dat alle metingen succesvol zullen verlopen en daarom kunnen we gebruik maken van het laagst mogelijke aantal dieren om betrouwbare gegevens te verkrijgen. We zullen de experimenten in dit project achtereenvolgend uitvoeren en niet tegelijk, en daardoor kunnen we gebruik maken van de resultaten om de juiste vervolgkeuzes te maken.
-
- 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.
- De rat is de meest geschikte diersoort om het denkvermogen te meten en daarnaast is de rat erg geschikt om metingen aan de hersenen en andere organen te verrichten.
-

4.4

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

In dit project zullen speciale kooien worden gebruikt welke de effecten van voedingsinterventies op verschillende algemene gedragingen kunnen meten, zoals activiteit, dag-nachtritme en eet-drinkpatronen. Het voordeel van deze kooien is dat er geen onderhuidse implantaties nodig zijn om het gedrag over een langere periode te kunnen registreren. De dieren worden wekelijks gecontroleerd op hun algemene uiterlijk en hun gewicht. Er zal extra aandacht worden besteed aan het welzijn van de dieren welke worden blootgesteld aan het ongezonde dieet. De dieren worden om de dag gecontroleerd bij de start van het voedselbeperkingsregime. Voor de bloedafname zal per dier worden geprobeerd om gebruik te maken van een verfijnde manier om bloed via de staart af te nemen door middel van een naald in plaats van door middel van een staarsnede. Mocht dit niet succesvol blijken, dan zal pas dan een staartsnede nodig zijn. Het benodigde voedselbeperkingsregime en de individuele huisvestingsperioden zijn zorgvuldig uitgezocht, om het mogelijke ongerief van de dieren zoveel mogelijk te beperken.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

30-01-2020

Beoordeling achteraf

Nee