



## Niet-technische samenvatting 20198686-1

## 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Hoe hormonen als leptine en darm-brein communicatie voedings-gerelateerd beslisgedrag beïnvloedt
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Leptine, dopamine, beslisgedrag, microbiom, eetstoornissen

## 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>Doel van het project is het ontrafelen van het mechanisme waarmee veranderingen in de darmen (inclusief die in de darmflora) ten gevolge van dieet leiden tot veranderingen in voedsel-gerelateerd beslisgedrag. Onze hypothese is dat 1. veranderingen in hormonen (zoals ghreline en leptine) belangrijk bijdragen aan het effect van ondervoeding en overvoeding (zoals bij blootstelling aan een vet en suikerrijk keuzedieet); 2. Neuronen die gevoelig zijn voor deze hormonen mediëren het effect van de verandering in de darmen door een effect op het dopamine beloningssysteem dat betrokken is bij beslisgedrag.</p> <p>Het ontrafelen van het mechanisme waarmee veranderingen in voedingspatronen beslisgedrag beïnvloed, kan nieuwe aangrijpingspunten opleveren voor de ontwikkeling van vernieuwende behandelstrategieën voor anorexia nervosa en obesitas. Hierbij valt te denken aan manipulaties die de darmflora beïnvloeden (zoals met bepaalde voedingssupplementen) maar ook</p>
---	---

aan geneesmiddelen die de werking van hormonen remmen of juist stimuleren of die aangrijpen op de neuronen die veranderen ten gevolge van een verandering in dieet.

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Het project levert fundamentele kennis op over darm-hersencommunicatie en hoe dat een invloed uitoefent op beslisgedrag. Deze kennis kan bijdragen aan oplossingen voor eetstoornissen als anorexia nervosa en voor obesitas. Een aantal experimenten in het kader van dit onderzoek kunnen bij succes relatief snel vertaald worden naar verbetering van de behandeling van anorexia nervosa. Dit onderzoek maakt onderdeel uit van een groter Europees onderzoek waarbij er ook interventies gedaan worden bij anorexia patiënten gericht op manipulaties van de darmflora. Ons onderzoek vormt de basis voor deze manipulaties. Daarnaast testen we in een diermodel voor anorexia nervosa de effectiviteit van farmaca, waarvan sommigen vrij snel klinisch getest kunnen worden. Anorexia nervosa is de psychiatrische aandoening met de hoogste overlijdenskans bij adolescenten en er is nog geen behandeling die aangrijpt op de biologische mechanismen die een rol spelen bij dit ziektebeeld.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- Maximaal 4904 muizen en 4210 ratten
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- Dieren zullen een operatie ondergaan waarbij zeer fijne meetapparatuur wordt geïmplanteerd. Dit zal kortdurend invloed hebben op het welzijn van de dieren. Een deel van de dieren wordt blootgesteld aan het anorexia model, waardoor dieren in een energietekort krijgen. De gedragstesten die gebruikt worden om deze parameters te bestuderen zijn zelf licht stressvol.
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
- Alle dieren onder dit project ondervinden matig ongerief. Dit ongerief wordt veroorzaakt door de operatieve ingreep in combinatie met de overige handelingen.
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?
- De dieren worden na het experiment gedood. Dit is noodzakelijk omdat we het vetweefsel en de hersenen van het dier moeten onderzoeken na afloop van het experiment.

## 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.
- Wij onderzoeken hoe de darmflora en manipulaties die een effect hebben op bepaalde neuronen tot veranderingen in gedrag leiden. Dit gedrag is voorsnog te gecompliceerd om te modelleren in computersystemen. Verder is het ook niet mogelijk om deze experimenten in mensen te doen i.p.v. met proefdieren. De bedoeling is namelijk om deze bevindingen m.b.t. de veranderde microflora en de manipulaties van neuronen te koppelen aan veranderingen in het voedselzoekgedrag, verhoudingen in energiebalans en het functioneren van specifieke hersengebieden. Het gaat in dat geval om hele precieze veranderingen in de hersenen die niet opgepikt / geïnduceerd

kunnen worden met technieken die in mensen ingezet kunnen worden. Om daadwerkelijk te begrijpen hoe de darmflora en hormonen veranderingen in de hersenen teweegbrengt, moeten deze experimenten derhalve in proefdieren worden uitgevoerd.

#### 4.2 **Vermindering**

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

Via statistische analyses wordt bepaald hoeveel dieren er nodig zijn voor de analyse. Veelal worden meerdere metingen gedaan aan een dier. Tevens zijn dieren bij bepaalde experimenten hun eigen controle. Dit vermindert het totaal benodigde aantal dieren drastisch.

#### 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 onderzoek wordt uitgevoerd in muizen en ratten. Er is gekozen voor deze dieren omdat dit nuttige modellen zijn voor de mens. Net als mensen, kunnen muizen en ratten overgaan tot verhoogde inname van calorierijk voer bij aanbod van een westers dieet. Ratten en muizen vertonen anorexia-gerelateerde symptomen bij blootstelling aan het ABA model. Ook bestaan veel van de hersengebieden en -connecties die in mensen voorkomen (en die mogelijk betrokken zijn bij deze stress-geïnduceerde gedragingen) ook in muizen en ratten.

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

Tijdens de loop van het project zal er continu oog zijn voor mogelijkheden tot verfijning van de experimenten. De dieren ontvangen adequate pre-, post- en perioperatieve zorg. Ook worden de dieren regelmatig gewogen, waardoor goed in te schatten is of de dieren gezond blijven. Is dit niet het geval, dan wordt er per dier bekeken of het experiment zal worden beëindigd.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

15 juli 2021

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee