

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project De effecten van stress in het vroege leven op microbiota, ontstekingsreacties, hersenontwikkeling, en gedrag
- 1.2 Looptijd van het project 1-1-2021-31-12-2025
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) Early-life stress, breast-milk microbiota, brain development, c-fos, inflammation

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

Stress vroeg in het leven kan ernstige gevolgen hebben voor zowel de psychische als fysieke gezondheid van zoogdieren inclusief mensen. Stress beïnvloedt verschillende biologische systemen, maar hun interactie wordt nog onvoldoende begrepen. Dit project heeft als doel de effecten van stress vroeg in het leven – veroorzaakt door het

vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)

aanbieden van beperkt nestmateriaal aan moedermuizen – zowel op het gedrag, hersenen als fysiologie in het latere leven van het nageslacht te onderzoeken. In het nageslacht zullen we bepalen hoe de hersenreactie op stress op verschillende momenten in het leven beïnvloed wordt door deze vroege stress, en dit koppelen aan gedragsmatige veranderingen. Stress heeft ook een effect op de borstvoeding van moeders. Aangezien de samenstelling van moedermelk de populatie bacteriën in de darm, de doorlaatbaarheid van de darm en de immuunrespons in het nageslacht beïnvloedt, zullen we ook deze parameters meenemen. Door al deze factoren te meten door de ontwikkeling van het nageslacht heen, zullen we beter in staat zijn te begrijpen hoe stress de ontwikkeling van deze biologische systemen beïnvloedt, en hoe deze systemen met elkaar interacteren.

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

Er is nog onvoldoende bekend over hoe stress vroeg in het leven de ontwikkeling van verschillende aan elkaar gerelateerde biologische functies beïnvloedt. Het doel van dit project is om de mechanismen bloot te leggen waarlangs deze biologische functies beïnvloed worden door vroege stress, en zo leiden tot langdurige verandering in ontwikkeling. Onze focus ligt hierbij op het brein, gedrag, de immuunrespons, bacteriën in de darmen, en darmfunctie. Deze studie informeert daarmee toekomstige studies met het doel de effecten van vroege stress te behandelen om zo beter bestand te zijn tegen de stress en psychisch welzijn te verbeteren. Dit project zal informatie opleveren over mogelijke targets voor manipulatie van dergelijke studies.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

1200 muizen

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

Een deel van de muizen zal worden blootgesteld aan stress vroeg in het leven door verslechterde huisvestingscondities. De moeders worden blootgesteld aan de stress dat ze daardoor geen goed nest voor hun pups kunnen maken. **Een deel van de pups zullen zal** geïnjecteerd worden met een medicijn om actieve hersencellen aan te kleuren, wat kan leiden tot een afname in groei en gewichtsverlies. Daarnaast worden de meeste muizen blootgesteld aan een variëteit aan milde stressoren tijdens het gedragsmatig testen. De dieren worden ook individueel gehuisvest voor 2 periodes van 5 dagen, waardoor ze geen sociaal contact kunnen hebben.

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

405 muizen zullen licht ongerief ervaren, en 795 dieren matig ongerief.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Het grootste gedeelte van de muizen zal gedood worden om hun brein en darmen te kunnen onderzoeken. Overige muizen worden in leven gelaten na het experiment.

4 Drie V's

4.1 **Vervanging** Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom

Muizen zijn nodig om de hersencellen die reageren op stress door de ontwikkeling heen te volgen, wat niet mogelijk is in meer complexe dieren. Minder complexe dieren kunnen niet worden gebruikt omdat er voldoende complexiteit nodig is om gedrag te meten dat relevant is voor andere zoogdieren. Alternatieven zijn ook niet geschikt omdat het niet mogelijk is om stress ten gevolge van slechte zorg door de moeder aan te bieden aan cel-systemen of organoïden. Ook zullen cellen en

proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

organoiden geen moedermelk, bloed, uitwerpselen en gedrag produceren en is het niet mogelijk om in dergelijke alternatieven de interactie tussen verschillende organen en systemen te meten.

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

Het aantal dieren dat we gebruiken is het minimum dat nodig is voor statistisch valide resultaten. We werken samen met experts voor de moedermelk afname experimenten, waardoor er minder dieren nodig zullen zijn voor pilotstudies. Daarnaast nemen we meerdere maten van hetzelfde dier, wat ook het aantal dieren minimaliseert.

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.

De muis is het meest verfijnde model omdat deze een korte leven cyclus heeft, in een gecontroleerde omgeving gehouden kan worden, gedrag laat zien dat relevant is voor complexe zoogdieren, genetisch gemanipuleerd kan worden om hersen mechanismen beter te begrijpen, en de mogelijkheid biedt om hersenen, bloed, darm en moedermelk parameters te meten.

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

Er zal een pilotstudie worden uitgevoerd om ervoor te zorgen dat het medicijn veilig aan de pups gegeven kan worden. De groei en ontwikkeling van de dieren zal uitvoerig gemonitord worden voor een aantal dagen na het geven van het medicijn. Pups die niet hun ogen openen op dag 16 na de geboorte worden niet meegenomen in experimenten. Daarnaast is er een back-up plan voor als de dieren ten gevolge van de injectie stress of pijn ervaren. In dit geval zullen we de injecties verschuiven van jonge leeftijd naar pubertijd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum | 25-10-2021

Beoordeling achteraf | Nee

Andere opmerkingen | Nee