

## 1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Hoe de bacterien in de darm het effect van genotype op gedrag beïnvloedt
1.2	Looptijd van het project	1-2-2021-31-1-2026
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	serotonine, genotype, gedrag, microbioom, antibiotica,

## 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)	Lang is men ervan uit gegaan dat genen (het erfelijk materiaal) een direct effect heeft op de hersenen en daarmee gedrag en kwetsbaarheid voor het ontwikkelen van hersenziekten beïnvloedt. Echter, er is toenemend bewijs dat de hersenen worden beïnvloed door de populatie bacteriën in de darmen (=microbiota). De microbiota wordt ook beïnvloed door de genen van een individu. Dit leidt tot de vraag in hoeverre het effect van de genen op gedrag dat geproduceerd wordt door de hersenen verloopt via effecten van dezelfde genen op de microbiota in de darmen. Om dit te onderzoeken maken wij gebruik van ratten waarbij door uitschakeling van een gen serotonine niveau's verhoogd of verlaagd zijn in de hersenen en/of de darmen. Deze dieren zijn gekozen omdat serotonine een groot effect heeft op zowel hersenen en gedrag en kwetsbaarheid voor hersenziekten als de darm bacteriën. Deze dieren worden behandeld met antibiotica, waardoor de microbiota grotendeels zal verdwijnen. De effecten hiervan op gedrag (angst, agressie en impulsiviteit) en hersenfunctie zal onderzocht worden. Tevens wordt onderzocht welke producten van darmbacteriën, welke terug worden geplaatst in de darmen, het effect van de antibiotica behandeling kunnen herstellen.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Dit project levert fundamenteel inzicht in de bijdrage van microbiota op het effect van genotype of gedrag. Deze kennis is relevant in het kader van hersenziekten die slechts voor een deel verklaard kunnen worden door genetische factoren. Inzicht in de bijdrage van microbiota bij risico op deze stoornissen kan in de toekomst bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe interventies.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	We zullen gebruik maken van ratten die ten gevolge van gen uitschakeling veel of heel weinig serotonine in hun hersenen en darmen hebben gedurende hun hele leven. Er worden maximaal 418 ratten getest. Er worden mannelijke en vrouwelijke dieren getest.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Een deel van de ratten zal een operatie ondergaan voor het meten van boodschapper stoffen in de hersenen. De operatie gaat gepaard met wondpijn. Ook zullen de dieren tijdens de impulsiviteit test gedurende 21-22 uur per dag, en tijdens de agressie test (alleen de vrouwelijke dieren) en na de operatie sociaal volledig geïsoleerd worden. Verder zullen de dieren die verliezen in de agressie test ongerief ervaren. Tenslotte zal een deel van de dieren (onder verdoving) een katheter krijgen in de darmen via de anus, wat onprettig kan voelen.

3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Matig ongerief voor maximaal 4118 ratten
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Alle ratten zullen worden gedood om hun brein en darmen te kunnen onderzoeken.

## 4 Drie V's

4.1	<p><b>Vervanging</b> Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.</p>	<p>Ratten zijn nodig omdat het niet mogelijk is om bij mensen experimenteel de microbiota grotendeels te verwijderen, invasieve hersenmetingen te verrichten en postmortem materiaal te verkrijgen voor het meten van metabolieten. Het is ook niet mogelijk om lagere diersoorten te gebruiken dan de rat of alternatieven zoals organoïden, omdat dit project zich richt op gedragingen die relevant zijn voor hersenziekten. Dit vereist een compleet levend organisme en voldoende complexiteit van het diermodel.</p>
4.2	<p><b>Vermindering</b> Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.</p>	<p>Het aantal dieren dat we gebruiken is het minimum dat nodig is voor statistisch valide resultaten. De dieren zullen een test batterij ondergaan waardoor er minder dieren nodig zijn.</p>
4.3	<p><b>Verfijning</b> Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.</p>	<p>De rat is het meest verfijnde diermodel omdat het voldoende complex is om gedrag relevant voor hersen ziekten te vertonen en tevens de mogelijkheid biedt voor invasieve hersenmetingen en het verkrijgen van postmortem materiaal.</p>

4.4	<p>Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.</p>	<p>De meest verfijnde omstandigheden voor de plaatsing van de katheter in de darmen via de anus worden eerst goed uitgezocht voordat de plaatsing bij de dieren in experiment wordt uitgevoerd. De hersenoperatie wordt uitgevoerd onder anesthesie. De dieren die de hersenoperatie ondergaan krijgen tevens pijnstilling. Na de hersenoperatie worden dieren ter bescherming tegen kooi genoten in een kooi geplaatst met een tussenschot, zodat de dieren niet helemaal geïsoleerd zijn. Tijdens training voor de agressie test worden dieren direct na de aanval uit elkaar gehaald om eventuele schade en ongerief te voorkomen. Tenslotte krijgen de dieren die een impulsiviteit test ondergaan een vooraf bepaalde hoeveelheid voer en kunnen niet onbeperkt eten. Hiervoor worden de dieren 21-22 uur per dag sociaal geïsoleerd. Om volledige isolatie te voorkomen krijgen de dieren 2-3 uur per dag en in het weekend wanneer ze meer voer krijgen de mogelijkheid om samen te zijn.</p>
-----	--	--

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	13 januari 2022
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee