

Résumé Non Technique (RNT)

Titre du projet de recherche (Doit être identique au titre dans la demande de projet)	Studying the impact of colonic microbial mucus erosion, by a dietary fiber-deprived gut microbiome in a mouse model of experimental autoimmune encephalomyelitis, on the hosts immune system	
But du projet de recherche (Cochez la case correspondante, des sélections multiples sont possibles)	Recherche fondamentale <input checked="" type="checkbox"/> Recherche translationnelle et appliquée <input checked="" type="checkbox"/> Application pour des fins réglementaires et la production de routine <input type="checkbox"/> Protection de l'environnement dans l'intérêt de la santé et du bien-être des hommes et des animaux <input type="checkbox"/> Préservation des espèces <input type="checkbox"/> Formation supérieure ou formation ayant le but d'obtenir, de préserver et de développer des capacités professionnelles <input type="checkbox"/> Examens forensiques / Requêtes légales <input type="checkbox"/> Conservation des colonies d'animaux génétiquement modifiés, qui ne sont pas utilisés dans d'autres projets de recherche <input type="checkbox"/>	
Bénéfices prévus à travers ce projet de recherche (max. 1500 caractères) Quelles sont les avancées scientifiques qui pourront être tirées de ce projet (concernant l'homme et les animaux) ?	Eine Dysbiose der intestinalen Mikrobiota kann schwerwiegende Konsequenzen haben. Es stellt sich immer mehr heraus, dass die genaue Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota einen entscheidenden Beitrag zur Pathogenese von neurodegenerativen Erkrankungen wie z.B. MS hat. Allerdings sind die zugrundeliegenden Mechanismen noch immer weitgehend unbekannt. Wir haben unlängst die Effekte einer ballaststoffarmen Ernährung auf die Zusammensetzung der Darmmikrobiota in einem gnotobiotischen Mausmodell untersucht. Die verwendeten Tiere (Wildtyp Swiss Webster Mäuse) waren mit einer aus 14 Bakterienspezies bestehenden sythetischen Mikrobiota kolonisiert. Wir konnten zeigen, dass Mukus-abbauende	

Résumé Non Technique (RNT)

	<p>Bakterien unter ballaststoffreduzierten Bedingungen sich im Darm verstärkt vermehren, was zu einem verstärkten Abbau des Darmschleims (Mucus) führte. Weitere, bisher unveröffentlichte Arbeiten mit Wildtyp SPF C57BL/6-Mäusen zeigen, dass eine verstärkte Vermehrung solcher mukusabbauender Bakterien zu einer Erhöhung der Zellzahl bestimmter Immunzellen führt, von denen bekannt ist, dass sie bei der Entstehung von MS eine entscheidende Rolle spielen. Auch bei MS-Patienten wurde von einer Änderung der Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota berichtet. Hierbei wurde beobachtet, dass das Mucus-abbauende Bakterium Akkermansia muciniphila bei MS-Patienten verstärkt zu finden ist. Wir vermuten daher, dass eine ballaststoffarme Ernährung zu einer Erhöhung des Anteils an AM und in folge dessen zu einer verstärkten Ausprägung der MS-Symptomatik führt. Vorversuche, die in Zusammenarbeit mit einem japanischen Forschungsinstitut durchgeführt wurden, zeigen, dass gnotobiotische Mäuse, die eine 14SM-Mikrobiota aufweisen und zeitgleich eine ballaststoffarme Ernährung bekommen eine höhere Suszeptibilität für die Induktion von EAE aufweisen als Kontrolltiere, die eine normale Ernährung erhielten. Dieses Projekt zielt darauf, die zugrundeliegenden Mechanismen aufzuklären.</p>		
<p>Dommages causés à travers ce projet de recherche (max. 500 caractères) Quels sont les éventuels effets néfastes attendus sur les animaux ? Qu'arrive-t-il aux animaux à la fin de l'expérience ? Nommez le niveau de sévérité selon le Chapitre III, article 15, 1. de la Directive européenne 2010/63/UE.</p>	<p>Dieses Protokoll wird als schwere Belastung eingestuft. Die Induktion von EAE führt zu Gewichtsverlust und Lähmung der Tiere. Daher ist eine engmaschige Überwachung der Tiere nötig und wird auch durchgeführt. Sollten die Tiere Zeichen schweren Leidens aufweisen, wird sofort ein Tierarzt hinzugezogen. Futter und Wasser (kombiniert mit Hydrogel) wird in einer auf dem Käfigboden liegenden Petrischale angeboten, um gelähmten Tieren den Zugang zu Nahrung und Wasser zu erleichtern. Die Tiere werden täglich anhand eines Punktesystems evaluiert, um deren Gesundheitszustand objektiv beschreiben und evaluieren zu können. Bei Erreichen eines Wertes von „8“ auf der entsprechenden Punkteskala werden die Tiere euthanisiert.</p>		
<p>Espèce et nombre d'animaux utilisés Cochez la case correspondante et indiquez le nombre.</p>	<p>Souris Rats</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	<p>n=130 Mäuse C57BL/6 (weiblich)</p>

Résumé Non Technique (RNT)

Des sélections multiples sont possibles.	Poissons zébra Autres	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	n= n= n=
Application du principe des 3 R de Russel et Burch (1959) (Laissez-vous guider par les questions)			
Remplacement / Remplacement (max. 500 caractères) Pourquoi le but de ce projet ne peut-il être atteint par d'autres méthodes ? Pourquoi l'expérimentation animale ne peut-elle être remplacée ?	Wir beabsichtigen, den Einfluss von Ballaststoffen auf die Pathophysiologie von EAE in einem gnotobiotischen Mausmodell zu untersuchen. Diese Experimente beinhalten die Untersuchung komplexer physiologischer Zusammenhänge und Interaktionen Dies umfasst den Einfluss der Nahrung auf die Zusammensetzung einer definierten Mikrobiotazusammensetzung und deren Einfluss auf das Wirtsimmunsystem und, in Folge, auf den Verlauf einer induzierten EAE. Diese komplexen Zusammenhänge können nur in einem lebenden Organismus und nicht mithilfe anderer Systeme und Techniken valide untersucht werden können.		
Reduction / Réduction (max. 500 caractères) Expliquer comment le nombre d'animaux utilisé est réduit au minimum indispensable (biostatistiques) ?	Wir beabsichtigen, Wildtyp C57BL/6 Mäuse für diesen Versuch zu verwenden. Wir beschränken uns bei der hier beantragten Anzahl an Tieren auf das maximal wissenschaftlich vertretbare Minimum an Tieren, die dennoch eine statistisch einwandfreie Aussage erlaubt, ob die Forschungshypothese bestätigt werden kann. Wir verzichten hierbei auf mehrfaches Verwenden von nötigen Kontrollgruppen in experimentellen Settings. Stattdessen wird jede Kontrollgruppe nur einmal experimentell gemessen und anschließend mehrfach statistisch mit den Testgruppen verglichen.		
Refinement / Amélioration (max. 500 caractères) Expliquer les mesures générales mises en œuvre pour minimiser les répercussions négatives sur le bien-être animal? Comment les dommages sont-ils réduits ? Pourquoi utilisez-vous cette espèce précise ?	Das Modell der induzierten EAE kann zu Leiden oder Schmerzen bei den jeweiligen Mäusen führen. Daher versuchen wir, das Leiden der Tiere auf ein absolutes Minimum zu begrenzen. Die Symptome, die während der EAE zwangsläufig auftreten, werden im Allgemeinen als schwere Belastung eingestuft. Zur Symptomatik gehören eine Lähmung des Schwanzes und/oder der Vorder- und Hinterbeine. Daher ist eine engmaschige Evaluation des Gesundheitszustands der Tiere absolut nötig. Wir werden daher Futter, Wasser und Hydrogel am Boden des Käfigs bereitstellen um die Nahrungs- und Wasseraufnahme der beeinträchtigten Tiere sicherzustellen. Im Falle einer Verschlechterung der		

Résumé Non Technique (RNT)

	Symptomatik, die mit einem Verstärkten Leiden der Tiere einhergeht, werden wir einen Tierarzt hinzuziehen. Ein Scoring-System stellt sicher, dass Tiere euthanisiert werden, wenn das Leiden oder Schmerzen ein ethisch vertretbares Limit überschreitet.
--	---

Score sheet

Parameter	Points
Neurological signs	
No clinical sign	0
Limp tip of tail	0,5
Decrease in tail tonicity	1
Head tilt	2
Abnormal gait, Extensor postural thrust decreased	2
Hind limb weakness (unilateral)	2
Hind limb weakness (bilateral)	2,5
Hind limb paralysis	3
Hemiparalysis (one forelimb, one hind limb)	3
Severe head tilt + Falling over + Rolling	3,5
Hind limb paralysis without forelimb involvement without reduction in clinical score for up to 10 days	4
Hind limb paralysis + forelimb involvement	4
Failure to recover after 4 weeks post-induction	4
Moribund or dead	5
Feed and water intake	
Normal	0
Body weight loss of 10% over 2 days	1
Body weight loss of 15% over 2 days	3
Body weight loss of >35% in comparison to initial weight	4
Failure to eat or drink for >24 hours	4
Other clinical symptoms	
No clinical signs	0
Hunched back	1
Shivering	2
Natural behaviour	
Normal	0
Listlessness	1
Self mutilation	4
If one parameter reaches a value of 4, additional 4 points have to be added.	4
TOTAL	

0-4

5-6

7

8

Endpoints:

Hind limb paralysis without forelimb involvement without reduction in clinical score for up to 10 days
Hind limb paralysis + forelimb involvement
Failure to recover after 4 weeks post-induction
Body weight loss of >35% in comparison to initial weight
Failure to eat or drink for >24 hours
Arthritis
Self mutilation

Evaluation

Routine supervision

Close supervision (at least 2x/ day)

Supervision and decision to euthanasia

Severe pain, euthanasia