

Inventaris Wob-verzoek W16-18S									
		wordt verstrekt				weigeringsgronden			
nr.	document	reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1
	NTS2016484								
1	Aanvraagformulier				x		x		
2	Projectvoorstel				x		x	x	
3	Bijlage beschrijving dierproeven oud				x		x	x	
4	Flowchart bij bijlage beschrijving dierproeven oud				x			x	
5	Niet technische samenvatting oud			x					
6	DEC-Advies				x		x	x	
7	Ontvangstbevestiging				x		x		
8	Verzoek aanvulling aanvraag				x		x	x	
9	Reactie verzoek aanvulling aanvraag				x		x	x	
10	Niet technische samenvatting nieuw	x							
11	Bijlage beschrijving dierproeven nieuw				x		x	x	
12	Adviesnota CCD		x						x
13	Beschikking en vergunning				x		x		

22 MAART 2016



ARD 10500 2016 484

Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

- U bent van plan om één of meerdere dierproeven uit te voeren.
- Met dit formulier vraagt u een vergunning aan voor het project dat u wilt uitvoeren. Of u geeft aan wat u in het vergunde project wilt wijzigen.
- Meer informatie over de voorwaarden vindt u op de website www.zbo-ccd.nl of in de toelichting op de website.
- Of bel met 0900-2800028 (10 ct/min).

1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in	10500
		<input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen	
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	Naam instelling of organisatie	Rijksuniversiteit Groningen
		Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[REDACTED]
		KvK-nummer	1 1 7 9 0 3 7
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	Straat en huisnummer	A, Deusinglaan 1, [REDACTED]
		Postbus	
		Postcode en plaats	9713AV Groningen
		IBAN	NL80ABNA0446049352
		Tenaamstelling van het rekeningnummer	Rijksuniversiteit Groningen
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED] <input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
		Functie	[REDACTED]
		Afdeling	[REDACTED]
		Telefoonnummer	[REDACTED]
		E-mailadres	[REDACTED]
1.5	(Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED] <input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
		Functie	[REDACTED]
		Afdeling	[REDACTED]
		Telefoonnummer	[REDACTED]
		E-mailadres	[REDACTED]

- 1.6 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de persoon die er verantwoordelijk voor is dat de uitvoering van het project in overeenstemming is met de projectvergunning.
- | | |
|-----------------------------|--|
| (Titel) Naam en voorletters | <input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw. |
| Functie | |
| Afdeling | |
| Telefoonnummer | |
| E-mailadres | |
- 1.7 Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?
- | |
|--|
| <input type="checkbox"/> Ja > Stuur dan het Ingevulde formulier Melding Machtiging mee met deze aanvraag |
| <input checked="" type="checkbox"/> Nee |

2 Over uw aanvraag

- 2.1 Wat voor aanvraag doet u?
- | |
|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> Nieuwe aanvraag > Ga verder met vraag 3 |
| <input type="checkbox"/> Wijziging op (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.2 |
| <input type="checkbox"/> Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.3 |
- 2.2 Is dit een wijziging voor een project of dierproef waar al een vergunning voor verleend is?
- | |
|--|
| <input type="checkbox"/> Ja > Beantwoord dan in het projectplan en de niet-technische samenvatting alleen de vragen waarop de wijziging betrekking heeft en onderteken het aanvraagformulier |
| <input type="checkbox"/> Nee > Ga verder met vraag 3 |
- 2.3 Is dit een melding voor een project of dierproef waar al een vergunning voor is verleend?
- | |
|--|
| <input type="checkbox"/> Nee > Ga verder met vraag 3 |
| <input type="checkbox"/> Ja > Geef hier onder een toelichting en ga verder met vraag 6 |

3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- | | |
|------------|---------------------|
| Startdatum | 1 5 _ 0 4 _ 2 0 1 6 |
| Einddatum | 1 5 _ 0 4 _ 2 0 2 1 |
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- | |
|---|
| Het ontrafelen van het mechanisme achter metabool programmeren door voeding vroeg |
|---|
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- | |
|---|
| Het ontrafelen van het mechanisme achter metabool programmeren door voeding vroeg |
|---|
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- | | |
|-------------|-------------------------------------|
| Naam DEC | DEC-RuG |
| Postadres | A. Deusinglaan 1, 9713 AV Groningen |
| E-mailadres | secrdec.umcg@umcg.nl |

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het? Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 935,00 Lege
 Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.
Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.
- Via een eenmalige incasso
 Na ontvangst van de factuur

5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
- Verplicht
- Projectvoorstel
- Niet-technische samenvatting
- Overige bijlagen, indien van toepassing
- Melding Machtiging
- Beschrijving dierproeven (4)

6 Ondertekening

- 6.1 Print het formulier uit, onderteken het en stuur het inclusief bijlagen via de beveiligde e-mailverbinding naar de CCD of per post naar:

Centrale Commissie
 Dierproeven
 Postbus 20401
 2500 EK Den Haag

Ondertekening door de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.6). De ondergetekende verklaart:

- dat het projectvoorstel is afgestemd met de Instantie voor Dierenwelzijn.
- dat de personen die verantwoordelijk zijn voor de opzet van het project en de dierproef, de personen die de dieren verzorgen en/of doden en de personen die de dierproeven verrichten voldoen aan de wettelijke eisen gesteld aan deskundigheid en bekwaamheid.
- dat de dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU, behalve in het voorkomende geval de in onderdeel F van de bijlage bij het bij de aanvraag gevoegde projectvoorstel gemotiveerde uitzonderingen.
- dat door het ondertekenen van dit formulier de verplichting wordt aangegaan de leges te betalen voor de behandeling van de aanvraag.
- dat het formulier volledig en naar waarheid is ingevuld.

Naam [REDACTED]

Functie [REDACTED]

Plaats Groningen

Datum 21 - 03 - 2016

Handtekening [REDACTED]



Format Projectvoorstel dierproeven

- Dit format gebruikt u om uw projectvoorstel van de dierproeven te schrijven
- Bij dit format hoort de bijlage Beschrijving dierproeven. Per type dierproef moet u deze bijlage toevoegen.
- Meer informatie over het projectvoorstel vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul de titel van het project in.

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 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

Licht het project toe. Beschrijf de aanleiding, de achtergrond en de context. Besteed aandacht aan de bij vraag 2 aangekruiste categorieën.

- Geef in geval van 'wettelijk vereiste dierproeven' aan welke wettelijke eisen (in relatie tot beoogd gebruik en markttoelating) van toepassing zijn.
- Geef in geval van 'routinematige productie' aan welk(e) product(en) het betreft en voor welke toepassing(en).
- Geef in geval van 'hoger onderwijs of opleiding' aan waarom in dit project, in relatie tot het opleidingsprogramma en eindtermen, is gekozen voor dierproeven.

AANLEIDING

The incidence of so-called non-communicable diseases, such as diabetes and the metabolic syndrome (MetS) is rapidly increasing, both in developed and in developing countries. MetS is a clustering of several of the following medical conditions: abdominal (central) obesity, elevated blood pressure, elevated fasting plasma glucose, high serum triglycerides, and low high-density lipoprotein levels. MetS is a major cause of morbidity and mortality by increasing the risk to develop cardiovascular disease (including myocardial infarction, atherosclerosis, cerebrovascular accidents) and type 2 diabetes. (reviewed by S Motillo *et al*, *J Am Coll Cardiol*. 2010). Current therapeutic strategies for MetS have only limited effectiveness. It has increasingly been recognized that preventive strategies may ultimately become more effective than curative strategies aimed at already established consequences. To identify targets of prevention, insights into the development and pathophysiology of MetS are essential. The pre- and early postnatal phase of human life has already been identified as an important period in which environmental exposures can determine the risks for the development of MetS in later life. A clear example has been the epidemiological studies in humans who had been exposed during their fetal life to the Dutch famine ('Hongerwinter', 1944-1945) and subsequently had strongly increased prevalence of MetS at middle age. This phenomenon has led to the concept of "metabolic programming", i.e. the exposure to environmental factors in early life shape the lifetime risks to develop (risk factors of) MetS in adult life. A scientific definition of programming is: the induction, deletion, or impaired development of a somatic structure or "setting" of a physiological system by an early life stimulus operated at a "critical" or "sensitive" period during development (Kiani, Nielsen 2011 *Endocrinology Metabolism*).

ACHTERGROND

One major environmental factor in early life is the amount and type of feeding that an infant receives. Epidemiologically, the beneficial influences of breastfeeding, compared with infant formula, on long term development has repeatedly been demonstrated, including the prevalence of obesity and hypercholesterolemia at adult life. These data strongly support the relevance of early nutrition and the preventive potency with respect to long-term health and disease. Ethical considerations regarding studies in young infants and the extended time (up to 6 decades) needed to characterize the phenotype of MetS, have led [redacted] to search for relevant model systems to unravel its development and pathophysiology and to characterize targets of prevention.

[redacted] t has remained unclear, however, which specific element of the [redacted] is essential for the observed effects and how the programming effects are mediated. Insights in these elements are expected to allow for more targeted manipulation and for the identification of (surrogate) biomarkers of programming efficacy, which will be helpful to allow later extension of key studies to the human situation.

VOORGAAND ONDERZOEK

The digestion and absorption of dietary fats is composed of a whole machinery, aimed to break down the hydrophobic triglycerides towards the level of free fatty acids and monoglycerides, transport them through the aqueous milieu of the intestinal lumen towards the epithelium, translocate them across the apical membrane of the enterocytes and then re-assemble them into triglycerides and finally excrete them in the form of chylomicrons. This complex process is needed to accommodate the transport of the hydrophobic fats across the aqueous phase of the intestinal lumen, the hydrophobic membranes of the enterocytes and the aqueous phase of the blood compartment. A multitude of enzymes, transporters and cofactors are involved in the absorption process, including lipases and bile acids (BA).

whereby rats were used for procedures which are impossible to perform in mice (such as large blood volume collection and duodenal cannulation).

We aim to address the mechanism of metabolic programming

Animal models

The following models will be utilized within this proposed project:

Mouse model for metabolic programming: C57Bl/6j mice will consume a specific 'programming' diet during early-life or during (early) adulthood.

Rat model for metabolic programming: Wistar rats will consume a specific 'programming' diet during early-life or during (early) adulthood. Metabolic programming is assessed at adult life by determining the risks to develop features of MetS upon exposure to environmental challenges. The rat model is unique in that it allows for certain procedures which are impossible in mice. The mouse model is not suitable to analyze all processes in intestinal fat absorption and in postprandial metabolism, for example by limitations in possibilities to permanently catheterize veins and the enterohepatic circulation (bile duct, duodenum). As developed and validated by ourselves, the rat model with permanent catheterization uniquely allows to dissect for example gastric emptying from impaired intestinal lipolysis and intraluminal lipolysis from postlipolytic absorption of free fatty acids (Minich et al, 1999, Kalvianakis et al., 1999, Nishioka et al., 2004), The rat model (Wistar) allows for repeated fat absorption studies with repeated blood sampling under un-anaesthetized conditions. Rats are also needed as model for detailed investigations on postprandial metabolism because of the volumes of blood (in total up to 1 ml), which cannot be obtained from mice.

Genetically modified mouse models, to be subjected to metabolic programming strategies. Based on the studies on it could be that key factors are revealed which are essential or mediating the mechanism of metabolic programming. Examples for such key factors could be genes/proteins demonstrated to essential If the studies in wild type mice provide strong indications for specific key regulatory genes/proteins, their involvement in metabolic programming will be determined by imposing a metabolic programming strategy on mice in which these genes are genetically inactivated (whole body or tissue specific) and assessing if or to what extent metabolic programming is prevented. Candidate genes that may be involved include

Application of these models will depend on results in wild type mice and rats by us and other work published in the meantime (See Go/No-Go criteria later on in this document).

Relevant literature:

Metabolic syndrome

Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(14): 1113-32.

Metabolic programming (in early-life):

Lawlor, D. A., C. J. Riddoch, et al. (2005). "Infant feeding and components of the metabolic syndrome: findings from the European Youth Heart Study." *Archives of Disease in Childhood* **90**(6): 582-588.

Lucas, A. (2005). "Long-Term Programming Effects of Early Nutrition [mdash] Implications for the Preterm Infant." *J Perinatol* **25**(S2): S2-S6.

Srinivasan, M., S. G. Laychock, et al. (2003). "Neonatal Nutrition: Metabolic Programming of Pancreatic Islets and Obesity." *Experimental Biology and Medicine* **228**(1): 15-23.

Fernandez-Twinn, D. S. and S. E. Ozanne (2010). "Early life nutrition and metabolic programming." *Annals of the New York Academy of Sciences* **1212**(1): 78-96.

Calkins, K. and S. U. Devaskar (2011). "Fetal Origins of Adult Disease." *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care* **41**(6): 158-176.

Dyer, J. S. and C. R. Rosenfeld (2011). "Metabolic imprinting by prenatal, perinatal, and postnatal overnutrition: a review." *Seminars in reproductive medicine* **29**(3): 266-276.

Breastfeeding:

Monterrosa, E. C., E. A. Frongillo, et al. (2008). "Predominant Breast-Feeding from Birth to Six Months Is Associated with Fewer Gastrointestinal Infections and Increased Risk for Iron Deficiency among Infants." *The Journal of Nutrition* **138**(8): 1499-1504.

Control, C. f. D. and Prevention (2013). "Progress in increasing breastfeeding and reducing racial/ethnic differences-United States, 2000-2008 births." *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* **62**(5): 77.

Durmuş, B., D. H. M. Heppel, et al. (2014). "General and abdominal fat outcomes in school-age children associated with infant breastfeeding patterns." *The American Journal of Clinical Nutrition* **99**(6): 1351-1358.

Wolf, J. H. (2003). "Low Breastfeeding Rates and Public Health in the United States." *American Journal of Public Health* **93**(12): 2000-2010.

Owen, C. G., R. M. Martin, et al. (2006). "Does breastfeeding influence risk of type 2 diabetes in later life? A quantitative analysis of published evidence." *The American Journal of Clinical Nutrition* **84**(5): 1043-1054.

Digestion characteristics:

Houten SM, Watanabe M, Auwerx J. Endocrine functions of bile acids. *The EMBO Journal*. 2006;25(7):1419-25.

Lefebvre P, Cariou B, Lien F, Kuipers F, Staels B. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiological reviews*. 2009;89(1):147-91.

Rat techniques

[REDACTED]

Statistics

Lenth RV. Some Practical Guidelines for Effective Sample Size Determination. The American Statistician. 2001;55(3):187-93.

3.2 Doel

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

- In het geval het project gericht is op één of meer onderzoeksdoelen: op welke vra(a)g(en) dient dit project antwoord(en) te verschaffen?
- In geval het een ander dan een onderzoeksdoel betreft: in welke concrete behoefte voorziet dit project?

We aim to elucidate the mechanism(s) [REDACTED]
[REDACTED] metabolic programming. The proposed project specifically aims to address the [REDACTED]
[REDACTED]

The sub-goals will be performed sequentially (meaning one-by-one) with clear Go/No-Go criteria. The sub-goals are:

[REDACTED]

Haalbaarheid:

Within our research group, department and network of collaborators there is sufficient knowledge, skill and experience present to successfully test our hypotheses and to conclusively address our research questions. This proposed project is part of an ongoing investigation [REDACTED]
[REDACTED] The different elements in this proposal will be performed sequentially (meaning one-by-one) with clear Go/No-Go criteria as detailed below. [REDACTED]

[REDACTED] The workload can be evenly spread across the multiple researchers and technicians that will work on this project. The workload is realistic for the requested timespan.

3.3 Belang

Beschrijf het wetenschappelijk en/of maatschappelijk belang van de hierboven beschreven doelstelling(en).

In 2008, the World Health Organization (WHO) estimated that globally 800 million people are classified 'overweight', whereas 500 million classified 'obese'. Obesity is the biggest risk factor for developing MetS. Obesity is not exclusive to industrialized nations. Current predictions indicate that up to 57% of the entire world population will be classified 'overweight' by the year 2030. Current strategies for reducing body weight in overweight individuals are not adequate. In sharp contrast, preventing obesity in children is particularly effective for reducing obesity and MetS in adulthood. Programming is a realistic method of preventing obesity and its effects on health. Programming has evolved over decades from a theoretical explanation for adverse health effects seen in adults that were exposed to the Dutch Famine of 1944-45 to nowadays a practical approach for preventing adulthood diseases. It is in global interest that we explore the opportunities and mechanisms of nutritional programming; to improve human health and promote healthy ageing. The proposed project is an important part of a large international research endeavour with the primary goal of optimizing early life nutrition with long-lasting positive health effects. The international collaborative effort focusses on improving the long term body composition and metabolic health of infants and young children. Within this research, there is a multitude of scientific and preventive health care opportunities to improve adult health. [REDACTED]

The scientific and societal significance of this research has been thoroughly reviewed and evaluated by international reviewers during grant applications. The proposed research is funded by grants from [REDACTED]

3.4 Onderzoeksstrategie

3.4.1 Geef een overzicht van de algemene opzet van het project (strategie).

Our research aims to understand the underlying mechanisms of nutritional programming [REDACTED]

[REDACTED] In general terms, we will start our investigation by globally characterizing nutrition-induced changes in metabolic parameters. If a link between a metabolic parameter [REDACTED] and programming is found in the global studies, we will in-depth investigate this parameter [REDACTED]

3.4.2 Geef een overzicht op hoofdlijnen van de verschillende onderdelen van het project en de daarbij gebruikte type(n) dierproef of dierproeven.

Research strategy.

To attain the goals described in paragraph 3.2, we will perform one-by-one the following studies. The different studies are strongly related to one another, are suitable for answering the main research question and all aid in attaining the research goal. The order in which the experiments will be executed is sequential; meaning experiments are done one-by-one, separated by Go/No-Go criteria.

1. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.4.3 Beschrijf en benoem de logische samenhang van deze verschillende onderdelen en de eventuele fasering in de uitvoering. Vermeld eventuele mijlpalen en keuzemomenten.

All experiments described in this proposal will be executed in sequential (phased) fashion; meaning they are done one-by-one with clear Go/No-Go criteria. We will foremost determine globally [REDACTED] Only if there are clear indication that these sub-processes are identified [REDACTED] we will commence an in-depth investigation into this [REDACTED]

Mijlpalen

[REDACTED]

Keuzemomenten (go/no-go)

General:

Within the proposed research project, all running animal experiments will be evaluated at least quarterly. Herein, we will formulate clear and decisive Go / No-Go moments. Technical problems and delays in the scientific progression of an animal study will be discussed with the relevant authorities as soon as possible. Studies will only be performed if there are scientific reasons to do so.

Choice of male/female: [REDACTED]

[REDACTED]

Research methods: The research method and protocols have already been validated and are currently operational in our lab. We do not expect any delays in the progression of the scientific research. We do not have to validate nor optimize any research methods, [REDACTED]

[REDACTED] An important Go / No-Go decisive point is the presence/absence of differences [REDACTED] If the study would not yield a clear association with the programming effect, we will halt investigation into that particular sub-process. An additional Go / No-Go decisive point would be disproportional animal suffering from an unexpected side-effect of an intervention. However, as said, this is not expected to occur.

[REDACTED] In-depth investigation will only take place if the investigations under 1. yields clear differences [REDACTED] (go/no-go). Each sub-process will only be investigated if there are indications to do so from the global (nr 1.) study. [REDACTED] An additional Go / No-Go decisive point will be the disproportional animal suffering from an unexpected side-effect of an intervention.

3.4.4 Benoem de typen dierproeven. Vul per type dierproef een bijlage Beschrijving dierproeven in.

Volgnummer	Type dierproef
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



Bijlage

Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	10500				
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Rijksuniversiteit Groningen				
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	<table><thead><tr><th>Volgnummer</th><th>Type dierproef</th></tr></thead><tbody><tr><td>1</td><td>Digestion, absorption and bile acids</td></tr></tbody></table>	Volgnummer	Type dierproef	1	Digestion, absorption and bile acids
Volgnummer	Type dierproef					
1	Digestion, absorption and bile acids					

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.

Describe the choice of the experimental strategy:

With this project, we aim to determine the underlying mechanism of nutrition-induced programming [redacted]. It has remained unclear how the programming effects are mediated. [redacted]

[REDACTED]

[REDACTED] Depending on the outcome of sub-goal 1 (go/no-go), we are going to determine in-depth the dependency of metabolic programming on the sub-process(es) in which we identified differences [REDACTED] (sub-goal 2). [REDACTED]

[REDACTED] experiments will be performed in untreated ("non-programmed") and programmed animals.

[REDACTED]

If differences [REDACTED] in one (or more) subprocess(es) become apparent through these studies, the different (and possibly for programming responsible) sub-process(es) will be investigated in-depth (sub-goal 2). The causal link between a specific sub-process and programming will be tested by manipulating the under sub-goal 1 identified sub-process [REDACTED] and assess the effects on metabolic programming. [REDACTED]

[REDACTED]

The approach described below is an outline which will be used in the design of all cohorts within this proposed project. The three levels should not be treated as separate entities but rather as a coherent whole. The three "levels" described below serve as a framework upon which the "Beschrijf de beoogde behandelingen van de dieren" is based.

Sub-goal 1:

[REDACTED] The experiments are limited to global characterization of parameters, whereas in-depth investigation into specific parameters will be performed after characterization of in sub-goal 2 (provided that the parameter/sub-process was different [REDACTED]). In other words, experiments described under goal 1 have the specific goal of identifying which sub-process(es) of [REDACTED] is (are) important for metabolic programming. In case a sub-process differs [REDACTED] and thus may be important for programming, it will be investigated in-depth in sub-goal 2. Experiments performed in sub-goal 1 are designed in such a way that the cumulative discomfort never exceeds "licht". [REDACTED]

[REDACTED]

Sub-goal 2: If sub-processes can be identified that are different [REDACTED] the dependency of metabolic programming on the sub-process(es) will be determined. In other words, if a sub-process investigated under sub-goal 1 is different and thus may be implicated in metabolic programming, it will

be investigated in-depth in sub-goal 2.

In addition, a series of non-invasive measurements will be performed, to get insight into physiological processes that require an interplay between multiple organs in the body,

Lenth RV. Some Practical Guidelines for Effective Sample Size Determination. The American Statistician. 2001;55(3):187-93.

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

The experimental designs described below have been categorized into the two sub-goals as described in the main document; ". As per the design of this study, the research is done by strictly following the go/no-go principle of foremost determining the contribution of sub-processes. Only if sub-goal 1 reveals clues that are indicative of the potential mechanism, we will commence the in-depth investigation on that particular sub-process as described in sub-goal 2.

Experiments are based on the framework described in "Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak". We strive to implement the three Rs as much as possible by utilizing modern measurement techniques, pain-killers and anesthesia where appropriate, statistical methods backed up by (published) results and our vast experience in performing metabolic experiments. Go/no-go criteria described in the main document will be extensively used. In addition, we will reuse male breeders whenever possible.

1) Sub-goal 1: **To determine whether eIMF affects fat absorption and postprandial fat metabolism after non-programming (acute) or programming**

More specifically, non-programming cohorts are performed in adult animals, whereby programming cohorts are started in pups and the animals are followed up into adulthood.

In the experimental designs described below,

extra care is given to the three Rs, and the modularity of the study design allows for clear and concise Go/no-go criteria.

Sub-goal 1 is the inventarisation (also known as characterizing) part of our proposed research. Due to the complexity of the sub-processes, simultaneous investigation is not possible within one cohort. Sub-processes are investigated separately. If certain sub-processes do not affect measured parameters after a programming diet is administered, we are able to reject the hypothesis that those sub-processes are causally linked to the programming effect. These rejected sub-processes will thus not be investigated in sub-goal 2. This clear and concise go/no-go procedure will reduce the total number of animals necessary to investigate the programming effect of eIMF.

1. a.

and food collection during part of the experiment over multiple days, body weight max 3x per week, body composition max 1x per 2 weeks.

1. b.

[Redacted text block]

1. c.

[Redacted text block]

1. d.

[Redacted text block]

2) Sub-goal 2: **If one (or more) sub-process(es) can be identified, the dependency of metabolic programming on (these) sub-process(es) will be determined.**

[Redacted text block]

The experimental designs described below will only be performed IF (go/no-go) the experiments of sub-goal 1 provide incentive for in-depth investigation.

2. a. [Redacted text block]

2. b. [Redacted text block]

[Redacted text block]

2. c.

[Redacted text block]

2. d.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2. e. [Redacted text block]

2. f. [Redacted text block]

[Redacted text block]

2. g. [Redacted text block]

Geef aan welke overwegingen en statistische methoden worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken.

Statistical groupsize calculation is used to minimize the total number of animals required (Van Lenth the American statistician 2001 Some practical guidelines for effective sample size determination). Of course, the extensive experience of our laboratory will be used in minimizing the required number of animals per group and per cohort as much as possible. [Redacted text]. Experiments are designed to extract the maximum amount of information out of each animal without causing unnecessary discomfort and discomfort beyond 'matig'. The number of animals required for these experiments are based on sample-size calculations using historical published and unpublished data from our laboratory, from our collaborators and from literature. [Redacted text]. [Redacted text]. Male breeders will be re-used within and between our experiments and by other researchers whenever possible to reduce the total number of animals.

B. De dieren

Benoem de diersoorten, herkomst, geschatte aantallen en levenstadia. Onderbouw deze keuzes.

Diersoorten: Mice: [redacted]

Rats: [redacted]

The mouse

and rat studies are not repeats of one another, as the rat studies generate data which the mouse studies cannot.

Herkomst: The animals will originate from our breeding facility, from our collaborators or from commercial sources.

Levensstadia: For experiments that involve breeding; male and female mice or rats of reproductive age are used. [redacted]

Geschatte aantallen:

The numbers displayed below were calculated based on group size calculations shown in "Beschrijf de beoogde behandeling".

Sub-goal 1) [redacted]

- 1. a. [redacted] 120 mice, "licht" discomfort
- 1. b. [redacted] 440 mice, "licht" discomfort
- 1. c. [redacted] 400 mice, "licht" discomfort
- 1. d. [redacted] 520 mice, "licht" discomfort

Sum: 1480 mice with "licht" discomfort.

Sub-goal 2) If sub-processes can be identified, the dependency of metabolic programming on (these) sub-process(es) will be determined.

- 2. a. [redacted] 880 mice, "licht" discomfort
- 2. b. [redacted] 440 mice, "matig" discomfort
- 2. c. [redacted] 300 rats, "matig" discomfort
- 2. d. [redacted] 880 mice, "licht" discomfort
- 2. e. [redacted] 880 mice, "licht" discomfort
- 2. f. [redacted] 1040 mice, "licht" discomfort
- 2. g. [redacted] 1040 mice, "matig" discomfort

Sum: 3680 mice with "licht" discomfort, 1480 mice with "matig" discomfort and 300 rats with "matig" discomfort. A total of 5460 animals.

In total, these numbers account for 5160 mice with "licht" discomfort, 1480 mice with "matig" discomfort and 300 rats with "matig" discomfort. This sums up

to 6940 animals, of which 74% experience "licht" discomfort and 26% experience "matig" discomfort.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Male breeders can be used repetitively to generate offspring for multiple experiments. Male breeders that are no longer used for reproductive purposes can be offered for re-use to other researchers or for educational purposes. [REDACTED] Male and female animals of reproductive age and appropriate genetic background from other experiments that have not been subjected to any treatment can potentially serve as breeders for our experiments. [REDACTED]

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welke keuzes daarbij zijn gemaakt.

Verfijning: Experiments are designed in such a way to minimize stress and discomfort. Anesthesia and painkilling will be employed whenever appropriate. In case anesthesia is not absolutely necessary, alternative approaches will be used, [REDACTED] Experiments will be executed by highly trained and experienced researchers and technicians to further reduce stress and discomfort to the animals. Personnel will be trained by experts to avoid causing stress and discomfort to the animals as much as possible.

Vervanging: The MetS is a systemic disorder that involves inter-organ interactions. At this moment, research into MetS cannot be done with in vitro techniques (using cell culturing) nor with ex vivo (using organs or tissues outside the body). Research into MetS requires the use of intact organisms. Moreover, metabolic programming is an interplay between multiple tissues and organs in the body and it requires an intact organism to fully appreciate and measure the changes to (metabolic) health. Altogether, the proposed studies do not yet allow for alternative approaches for animal experimentation. [REDACTED]

Vermindering: This animal research proposal has been written from start to finish with the "Go/No-Go" principle in mind. All aspects of the proposed study are scrutinously designed to be both modular and linear, to allow for sequential (one-by-one) execution of the sub-goals. The application of Go/No-Go will significantly reduce the total number of animals used in this proposed work. [REDACTED] We will

combine measurement techniques in cohorts whenever practically possible and if the cumulative discomfort does not change. We perform group size analyses using historical data available in our laboratory to define the minimal amount of animals required for these studies. [REDACTED]

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

Animals will be handled and monitored on a regular basis to reduce the stress and fear of handling and to identify potential discomfort or adverse health effects as early as possible. All involved personnel is highly experienced in handling animals or has the opportunity to be taught by an expert. For experiments requiring invasive manipulation, anesthesia and/or painkilling will be applied. Potential environmental-polluting waste will be collected appropriately according to local law and regulations.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

We have performed thorough analysis of existing literature and continue to monitor newly published work in this field of research. We will only perform experiments that have not been performed (correctly) as such according to the literature.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

The rule of thumb is that animals are to be group housed. Unless there are clear scientific reasons, we will always group-house animals. For certain procedures animals need be housed individually or in standardized numbers. [REDACTED]

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse verantwoordelijkheid van een instellingsvergunninghouder valt?

Nee > Ga verder met vraag H.

Ja > Geef aan wat voor bedrijf of instelling dit betreft.

Waarom is hiervoor gekozen en hoe wordt een adequate huisvesting, verzorging en behandeling van de dieren gewaarborgd?

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

Valt te voorzien dat er pijn kan optreden bij de dieren?

Nee > Ga verder met vraag I.

Ja > Worden in dat geval verdoving, pijnstilling en/of andere pijnverlichtingsmethoden toegepast?

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Stress, discomfort and fasting

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Individual housing, [REDACTED] may cause stress/discomfort.

Treatment may induce unexpected stress and/or discomfort, this is however very unlikely. Fasting may cause stress/discomfort, however we do not remove drinking water to lighten the degree of stress and/or discomfort.

Beschrijf welke maatregelen worden genomen om deze schadelijke effecten te voorkomen of waar mogelijk te minimaliseren.

We will monitor the animals regularly. Treatments, interventions or whole experiments can be discontinued if unacceptable stress or discomfort is observed.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

In case animals exhibit abnormal behavior (e.g. inactivity, excessive stress signals) , abnormal posture (ruffled fur, hunched back) or excessive weight loss (>15%) they will be terminated to prevent further discomfort. [REDACTED]

[REDACTED], we do not expect a high degree of drop-out as a result of invasive procedures.

Welk percentage van de dieren loopt kans deze criteria te halen?

Animals which will only undergo "licht" discomfort (74% of total) are not likely to fulfil the abovementioned criteria. Animals with a maximum level of discomfort of "matig" (26%) have a <5% chance to fulfil the abovementioned criteria. [REDACTED]

K. Classificatie van ongerief

Geef aan hoe in het licht van alle hierboven beschreven negatieve effecten het cumulatief ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

See "A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters" and "B. De dieren" for additional details on the calculations and levels of discomfort.

Sub-goal 1)

- 1. a. 120 mice, "licht" discomfort
- 1. a. 440 mice, "licht" discomfort
- 1. b. 400 mice, "licht" discomfort
- 1. c. 520 mice, "licht" discomfort

Sum: 1480 mice with "licht" discomfort.

Sub-goal 2) If sub-processes can be identified, the dependency of metabolic programming on (these) sub-process(es) will be determined

- 2. a. 880 mice, "licht" discomfort
- 2. b. 440 mice, "matig" discomfort
- 2. c. 300 rats, "matig" discomfort
- 2. d. 880 mice, "licht" discomfort
- 2. e. 880 mice, "licht" discomfort
- 2. f. 1040 mice, "licht" discomfort
- 2. g. 1040 mice, "matig" discomfort

Sum: 3680 mice with "licht" discomfort, 1480 mice with "matig" discomfort and 300 rats with "matig" discomfort. A total of 5460 animals.

In total, these numbers account for 5160 mice with "licht" discomfort, 1480 mice with "matig" discomfort and 300 rats with "matig" discomfort. This sums up to 6940 animals, of which 74% experience "licht" discomfort and 26% experience "matig" discomfort. Experiments are always designed in such a way to keep the cumulative discomfort to an absolute minimum.

Einde experiment

L. Wijze van doden

Worden de dieren als onderdeel van het experiment of na afloop van het experiment gedood?

Nee > Ga verder met de ondertekening.

Ja > Geef aan waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor deze proef.

Male and female breeders that can no longer be used for reproductive purposes will be offered for reuse to other researchers or for educational purposes.

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja

De flowchart hieronder weergegeven geeft de outline van het voorgestelde project. Sub-doel 1 is een karakteriserende fase waarin zal worden bepaald [REDACTED]

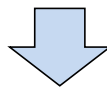
[REDACTED] Sub-doel 2 beschrijft de vervolgstappen indien verschillen [REDACTED] worden gevonden bij sub-doel 1, namelijk de karakterisering in hoeverre een of meerdere subprocessen essentieel zijn in de programmering.

Het bepalen van het mechanisme waardoor voeding in het vroege leven een lange-termijn metabole programmering veroorzaakt.

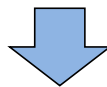
De dierproeven beschreven in dit werkprogramma hebben tot doel om het mechanisme van programmering te bepalen [REDACTED]. Door op moleculair niveau inzicht te verkrijgen in het (de) subproces(sen) betrokken bij metabole programmering kan zuigelingenvoeding geoptimaliseerd worden [REDACTED]

Het doel van deze aanpak is uiteindelijk door zo gericht mogelijke aanpak lange termijn gezondheid te optimaliseren door het verminderen van de risico's op het zogenaamde metabole syndroom.

Het ontrafelen van het mechanisme achter metabool programmeren door voeding vroeg in het [REDACTED]



Sub-doel 1)



GO / NO-GO

Sub-doel 2)

Indien verschillen in subprocessen [REDACTED] karakterisering in hoeverre het (de) geïdentificeerde subproces(sen) essentieel is (zijn) in de programmering.



Format

Niet-technische samenvatting

- Dit format gebruikt u om uw niet-technische samenvatting te schrijven
- Meer informatie over de niet-technische samenvatting vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Het ontrafelen van het mechanisme achter metabool programmeren door voeding vroeg in het leven
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Type 2 diabetes, obesitas, metabool syndroom, epigenetica, metabool programmeren

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project. | Fundamenteel onderzoek
- | Translationeel of toegepast onderzoek
- | Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.* | 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)
- Overgewicht (obesitas) en suikerziekte (Type 2 diabetes) vormen een steeds groter medisch en sociaal-economisch probleem. Overmatige voedselinname en een tekort aan lichaamsbeweging, kenmerkend voor de Westerse samenleving, spelen hierin een grote rol. Obesitas en diabetes, samen met hart- en vaatziekten en bepaalde vormen van kanker (darm-, prostaat en borstkanker) zijn onderdeel van het "metabool syndroom", en worden allen gekenmerkt door een onbalans in de vet- en suikerstofwisseling. Bij type 2 diabetes spelen enerzijds insuline resistentie en anderzijds verminderde insuline afgifte een rol. Insuline resistentie kan lang door het lichaam worden gecompenseerd door het verhogen van de insuline productie, maar wanneer dit niet meer voldoende is, leidt dit tot diabetes.
- Gedurende een kritische periode in het leven worden stofwisselingseigenschappen bepaald, die de rest van het leven een belangrijke rol spelen. Dit fenomeen heet 'programmeren' en omvat gebeurtenissen in het vroege leven, die van invloed zijn op (stofwisselings-) eigenschappen in het latere leven. Het is een interessant aangrijpingspunt voor het verbeteren van lange-termijn gezondheid op populatieniveau. Verworven kennis uit ons lab toont aan dat minimale aanpassingen aan de voeding in het vroege leven een groot effect kunnen hebben op de kans op de ontwikkeling van overgewicht en diabetes op latere leeftijd. Antwoord op de vraag "hoe werkt het?" zal ons kunnen helpen om in de toekomst (jonge) kinderen (en volwassenen) de beste kans op een gezond leven te bieden. Wij beogen in dit project het programmerend effect van voeding (vroeg in het leven) op de vet- en suikerstofwisseling later-in-het-leven te verklaren.
- De dierproeven beschreven in dit werkprogramma hebben als doel het mechanisme van programmeren te bestuderen en te ontrafelen. Hierbij maken we onder andere gebruik van muismodellen waarbij specifieke eiwitten betrokken bij het vettransport of -metabolisme uitgeschakeld (knockout) of juist geactiveerd (farmacologische activatie) zijn. Daarnaast maken we gebruik van ratmodellen. Met dit onderzoek willen we op moleculair niveau inzicht verkrijgen in de processen die betrokken zijn bij programmeren. Inzicht in deze processen kan leiden tot de ontwikkeling van nieuwe (medische-) voedingsmiddelen, geneesmiddelen en/of strategieën voor de behandeling dan wel voorkomen van obesitas en type 2 diabetes.
- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- We verwachten meer inzicht te krijgen in het programmerend proces dat ten grondslag ligt aan de (positieve) lange-termijn invloeden van bepaalde voedingsmiddelen in het vroege leven. Deze belangrijke kennis draagt bij aan de ontwikkeling van voeding en nutritionele interventies voor zowel kwetsbare doelgroepen (zoals baby's). Dit zal uiteindelijk leiden tot een verbetering van preventie en therapie en daarmee tot een vermindering van de sociale en economische belasting van de samenleving.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- Binnen dit project maken wij gebruik van muizen en ratten. De maximale aantallen dieren zijn vooraf berekend middels een gevalideerde statistische methode. Het project is onderverdeeld in twee sub-doelen. De berekende aantallen zijn als volgt:

Sub-doel 1) Bepaal het effect van een programmerende voeding op de vet-opname en het vet-metabolisme na kortstondig (niet-programmerend) of langdurig (programmerend) gebruik:

- 1. a. Acute effecten: 120 muizen, licht ongerief
- 1. a. Basale opname karakterisatie: 440 muizen, licht ongerief
- 1. b. Metabolische parameters: 400 muizen, licht ongerief
- 1. e. Galzout karakterisatie: 520 muizen, licht ongerief

Tezamen: 1480 muizen met licht ongerief.

Sub-doel 2) Als sub-processen kunnen worden geïdentificeerd (in sub-doel 1), zal de rol van deze processen in programmeren worden onderzocht:

- 2. a. Programmeren in een genetisch model: 880 muizen, licht ongerief
- 2. b. Glucose en vet parameters: 440 muizen, matig ongerief
- 2. c. Absorptie in de twaalfvingerige darm: 300 ratten, matig ongerief
- 2. d. Vet-opname parameters: 880 muizen, licht ongerief
- 2. e. Vet-klaring parameters: 880 muizen, licht discomfort
- 2. f. Cholesterol metabolisme: 1040 muizen, licht ongerief
- 2. g. Galzout metabolisme: 1040 muizen, matig ongerief

Tezamen: 3680 muizen met licht ongerief, 1480 muizen met matig ongerief, 300 ratten met “matig” ongerief. In totaal 5460 dieren.

Indien alle aspecten van beide subdoelen uitgevoerd worden (zie go/no-go criteria) omvat dit project een maximum van 5160 muizen met licht ongerief, 1480 muizen met matig ongerief en 300 ratten met matig ongerief. Tezamen gaat het om 6940 dieren, waarvan 74% licht ongerief zullen ervaren en 26% matig ongerief zullen ervaren. Door het gebruik van uitgebreide go/no-go criteria ligt het realistische aantal dieren lager.

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

Licht ongerief: fokken, individuele huisvesting voor een beperkt aantal handelingen, beperkt aantal toedieningen, beperkt aantal non-invasieve metingen, kleine operatie, beperkte bloedafname. Deze handelingen dragen voor circa 74% bij.

Matig ongerief: uitvoering van experimenten met matig ongerief, operaties met matig ongerief, operatief aanbrengen van verblijfscanule, infusie met herhaalde bloedafname, huisvesting in kooi met bewegingsbeperking. Deze handelingen dragen voor 26% bij.

Binnen dit onderzoeksprogramma wordt gewerkt met diermodellen die gevoelig zijn voor overgewicht, insuline resistentie en type 2 diabetes. De muizen zullen o.a genmutaties dragen die ook bij de mens voorkomen. Omdat het genoom van de mens en de muis in hoge mate vergelijkbaar zijn, zijn ook de gevolgen van de modificaties goed vergelijkbaar. Over het algemeen zullen de

dieren gezond zijn en zal een speciaal dieet en/of een stressfactor nodig zijn om de ziekteverschijnselen op te wekken. De diëten worden goed geaccepteerd door de dieren. De combinatie erfelijkheidsfactoren en dieet *an sich* veroorzaakt in de regel geen lijden. Het is echter mogelijk dat het effect van het transgen tevoren niet goed wordt ingeschat, omdat de effecten alleen kunnen worden beredeneerd op grond van verwachte genfunctie.

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

Licht ongerief: 74%
Matig ongerief: 26%

Zie het kader 3.3 en 3.4 ' Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?' voor nadere toelichting van de verdeling van de verwachte ernst, de exacte berekende aantallen en het daaropvolgende percentage.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Dood in het kader van de proef. De dieren worden op humane wijze geëuthanaseerd. De organen en weefsels zullen uit het karkas worden gehaald, waarna de monsters uitgebreid geanalyseerd worden.

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.

Het is (nog) niet mogelijk om het verloop van obesitas en diabetes uitsluitend *in vitro* (d.w.z. in weefsel buiten het lichaam) of *ex vivo* (d.w.z. in organen buiten het lichaam) te bestuderen. Obesitas is een complex ziektebeeld, waarbij verschillende metabole processen en omgevingsfactoren een belangrijke rol spelen. Ook voor veel aspecten van diabetes, het metabool syndroom en metabool programmeren geldt dat de betrokken processen op dit moment nog niet te onderzoeken zijn zonder een intacte interactie tussen verschillende organen en weefsels. Tegenwoordig beschikken we over muis- en ratmodellen die gevoelig zijn voor het ontwikkelen van o.a. obesitas, type 2 diabetes en gerelateerde metabole ziekten. Deze diersmodellen zijn doorgaands uiterst geschikt voor onderzoek naar programmeren, en maken het mogelijk om een stap verder te gaan om de rol van voeding en omgevingsfactoren bij programmeren gedetailleerd te kunnen begrijpen.

Proefdiervrije alternatieven bestaan op dit moment nog niet voor het voorgestelde onderzoek, omdat het hele organisme in zijn normale fysiologische context betrokken is en bestudeerd moet worden. Geïsoleerde cellen of organen voldoen hier niet aan. Ook (niet-zoog-)dieren met een eenvoudiger bouwplan dan de muis of rat zijn ongeschikt, omdat fysiologische regelprocessen te veel afwijken van die van de mens, waardoor de resultaten onvoldoende te vertalen zijn naar de mens.

[

4.2 **Vermindering**

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

Bepaalde eigenschappen van voeding worden onderzocht in ons lab zonder proefdieren. Daar waar biologische (deel)processen in celkweek (zonder dieren of weefsels buiten het lichaam) kunnen worden bestudeerd, zal dat ook gedaan worden. Genetisch gemodificeerde dieren kunnen overigens ook een belangrijke bijdrage leveren aan dergelijke celkweekstudies, omdat van deze dieren cellen kunnen worden afgeleid die het bestuderen van bepaalde biologische processen mogelijk maken.

Statische berekeningen (o.m. groeps-grootte analyse) worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken. Uiteraard wordt de uitgebreide ervaring, die reeds binnen ons laboratorium is opgedaan, meegenomen bij deze berekeningen. Experimenten worden altijd gefaseerd en in wetenschappelijk-onderbouwde volgorde uitgevoerd, met hierin duidelijk geformuleerde Go/No-Go criteria, zodat er geen niet-noodzakelijke proeven worden uitgevoerd. Daarnaast wordt er in dit voorgestelde onderzoek veelvuldig gebruik gemaakt van niet-invasieve metingen met een laag ongerief, waardoor herhaalde metingen gedaan worden aan hetzelfde dier. Meerdere metingen in hetzelfde dier verminderen het totaal benodigde aantal dieren substantieel. Een voorbeeld van een non-invasieve meting is de analyse van lichaamscompositie d.m.v. röntgenstraling of MRI, in tegenstelling tot het chemisch analyseren van het karkas na opoffering. Door het veelvuldig toepassen van niet-invasieve methodieken kunnen we de voortgang van het ziektebeeld beter in kaart brengen en hoeven er dus op minder tijdstippen dieren te worden opgeofferd.

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.

Binnen dit voorgestelde project zullen bepaalde methodieken zoals galcanulatie terminaal (en onder verdoving) worden uitgevoerd in plaats van met een verblijfscanule. Het dier zal hierdoor niks voelen van de meting. Dit levert een substantiële verfijning op ten opzichte van onderzoek die gebruik maakt van een verblijfscanule voor het meten van galvorming (waarbij het dier wakker is). Metingen die niet terminaal uitgevoerd worden, worden indien mogelijk gedaan m.b.v. niet-invasieve methoden met een laag niveau ongerief. De proeven zullen uitsluitend uitgevoerd worden in muizen en ratten, en de experimentele opzet is erop gericht om ongerief en stress tot een minimum te beperken. Tijdens operaties en pijnlijke procedures zullen te allen tijde pijnstilling en anesthesie toegepast worden. De uitgebreide ervaring van onze technici leveren substantiële verfijning door het minimaliseren van ongerief tijdens en na operaties. De kennis en expertise opgebouwd uit het onderzoek naar deze zoogdieren is groot, waardoor er zeer ruime ervaring aanwezig is die toegepast wordt om ongerief zo veel mogelijk te voorkomen bij alle handelingen. De handelingen noodzakelijk voor dit onderzoek zullen uitsluitend uitgevoerd worden door competente en zeer ervaren technici en onderzoekers. Wij kiezen binnen dit onderzoek voor de muis en rat ter verfijning van het onderzoek, omdat uit uitgebreide data is gebleken dat muizen en ratten uitermate geschikt zijn om biologische processen, die ook plaatsvinden bij de mens, in een compleet organisme te bestuderen.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve

Niet-invasieve metingen worden gedaan om het ontwikkelende ziektebeeld tijdig te identificeren. Hierdoor kunnen dieren tijdig worden opgeofferd om onnodig lijden te minimaliseren. Goede monitoring zal bovendien helpen te voorkomen dat het vooraf vastgestelde ongeriefniveau wordt overschreden. Adequaat gebruik van anesthesie wordt toegepast, waardoor ongerief bij

[

(schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

metingen zo veel mogelijk voorkomen wordt. Daarnaast wordt aandacht gegeven aan een spoedig herstel na operaties d.m.v. extra warmte en zacht voer. Het welzijn van de dieren wordt geregistreerd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Format DEC-advies

Maak bij de toepassing van dit format gebruik van de bijbehorende toelichting, waarin elke stap in het beoordelingsproces wordt toegelicht

A. Algemene gegevens over de procedure



1. Aanvraagnummer: (Interne RUG code **8036**)
2. Titel van het project: **Het ontrafelen van het mechanisme achter metabool programmeren door voeding vroeg in het leven.**
3. Titel van de NTS: **Het ontrafelen van het mechanisme achter metabool programmeren door voeding vroeg in het leven**
4. Type aanvraag:
 - nieuwe aanvraag projectvergunning**
5. Contactgegevens DEC:
 - naam DEC: **DEC-RUG**
 - telefoonnummer contactpersoon: XXXXXXXXXX
 - mailadres contactpersoon: XXXXXXXXXX
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ontvangen door DEC: **05-11-2015**
 - aanvraag compleet: **05-11-2015**
 - in vergadering besproken: **13-11-2015**
 - anderszins behandeld: **18-12-2015, 02-03-2016, 16-03-2016**
 - termijnonderbreking(en) van / tot **16-11-2015 tot 08-12-2015, 18-12-2015 tot 26-02-2016, 02-03-2016 tot 15-03-2016**
 - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen **n.v.t.**
 - aanpassing aanvraag: **08-12-2015, 26-02-2016, 15-03-2016**
 - advies aan CCD: **17-03-2016**
7. Eventueel horen van aanvrager **n.v.t.**
 - Datum
 - Plaats
 - Aantal aanwezige DEC-leden

- Aanwezige (namens) aanvrager
- Strekking van de vraag / vragen
- Strekking van het (de) antwoord(en)
- Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag

8. Correspondentie met de aanvrager

- Datum: **16-11-2015, 18-12-2015, 02-03-2016**
- Strekking van de vraag / vragen:
- Er zijn algemene vragen gesteld over de focus van het project en verduidelijkingen gevraagd over verbanden tussen onderzoeksdoelen en te onderzoeken parameters, onderbouwing van te gebruiken diersoorten/modellen en aantallen.

- Meer specifieke vragen waren:

- In de projectaanvraag wordt gemeld dat 

- In de projectaanvraag wordt nergens acuut noch chronisch gedefinieerd.
- Over de maximale levensduur van de mannelijke dieren wordt 1 jaar gemeld. Hoe lang duurt een subproef eigenlijk per dier oftewel wat is de levensduur van een dier per subbijlage en hoeveel herhalingen van de diverse metingen zijn maximaal voorzien per dier?

- 
- NB De zin uit de NTS: "Metingen die niet terminaal uitgevoerd worden, worden zo vaak mogelijk gedaan m.b.v. niet-invasieve methoden met een laag ongerief." kan verwarring geven ten aanzien van zo vaak mogelijk.

- Datum antwoord:
- Strekking van het (de) antwoord(en): **De gevraagde verduidelijkingen zijn verwerkt in het projectvoorstel en de bijlages. De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.**

9. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC) **n.v.t.**

- Aard expertise
- Deskundigheid expert
- Datum verzoek
- Strekking van het verzoek

- Datum expert advies
- Expert advies

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Het project is vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet): **ja**
2. De aanvraag betreft een **nieuwe aanvraag**.
3. De DEC is competent om hierover te adviseren: **ja, het betreft immers een door de CCD goedgekeurde DEC**.
4. Vanwege betrokkenheid bij het betreffende project is een aantal DEC-leden, met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid, niet betrokken bij de advisering: **nvt**.

C. Beoordeling (inhoud):

1. Het project is:
 - **uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord**
2. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) is / zijn in overeenstemming met de hoofddoelstelling(en): **ja**.
3. De DEC onderschrijft het belang van de doelstelling. Het wordt ingeschat als een **substantieel**.
4. De gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project: **ja**.
5. Er is sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren. De keuze hiervoor is voldoende wetenschappelijk onderbouwd: **nvt**.
6. Het ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd: **ja**.
7. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen vervangen. **De aard van het onderzoek vooronderstelt een intact dier teneinde interacties in het kader van de stofwisseling**

genoegzaam in beeld te krijgen. Indien opportuun zal gebruik worden gemaakt van *in vitro* onderzoek in het betreffende project.

8. In het project wordt optimaal tegemoet gekomen aan de vereiste van de vermindering van dierproeven. Het maximale aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat. De aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie om, bij wettelijk vereist onderzoek, te voorkomen dat onnodige duplicatie plaatsvindt. **De vereiste vermindering wordt vooral beoogd door herhaalde metingen met gering ongerief aan eenzelfde dier uit te voeren.**
9. Het project is in overeenstemming met de vereiste van de verfijning van dierproeven en het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Er is geen sprake van belangwekkende milieueffecten. **Verfijning wordt in het projectvoorstel zoveel als mogelijk nagestreefd, zoals ondermeer wordt geïllustreerd** [REDACTED]

10. D
e niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd. **Ja**

D. Ethische afweging

De prevalentie van stofwisselingsziekten als suikerziekte en het metabool syndroom neemt in rap tempo toe. Ten aanzien van het metabool syndroom zijn vooral de complicaties gevreesd, zoals daar zijn een hartinfarct, arteriosclerose en een hersenbloeding. De therapie van het metabool syndroom is hachelijk en de aanpak ervan moet veeleer in de preventie worden gezocht. Het blijkt dat de condities in de foetale fase zeer van belang zijn bij de ontwikkeling van metabool syndroom op latere leeftijd, [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

█ wordt getracht het mechanisme van “programmering der stofwisseling” te ontrafelen met het oog op preventieve interventies.

Gezien het heldere stappenplan alsmede goed gedefinieerde go/no go momenten is het projectvoorstel samenhangend en zijn fases onderling afhankelijk, waardoor het projectvoorstel is verworpen tot een fraaie toetsbare eenheid.

De doeleinden van het project rechtvaardigen naar de mening van de DEC het voorgestelde gebruik van dieren, met de daarbij toegebrachte schade in de vorm van lijden, pijn en angst (bij 26% van dit aantal dieren ingeschat als matig). Dit teneer omdat het onderzoek uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord is en het waarschijnlijk is dat de doeleinden worden gehaald, waardoor op termijn de mogelijkheden tot preventie van het metabool syndroom bij patiënten mogelijk worden vergroot. Dit is zowel een individueel belang voor betrokkenen als een breder maatschappelijk belang.

E. Advies

1. Advies aan de CCD
 - De DEC adviseert de vergunning te verlenen.**
2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Rijksuniversiteit Groningen

A. Deusinglaan 1, [REDACTED]

9713 AV GRONINGEN



**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
centralecommissiedierproeven.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD105002016484

Bijlagen

2

Datum 18 maart 2016

Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 18 maart 2016.

Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD105002016484. Gebruik dit nummer wanneer u contact met de CCD opneemt.

Wacht met de uitvoering van uw project

Als wij nog informatie van u nodig hebben dan ontvangt u daarover bericht. Uw aanvraag is in ieder geval niet compleet als de leges niet zijn bijgeschreven op de rekening van de CCD. U ontvangt binnen veertig werkdagen een beslissing op uw aanvraag. Als wij nog informatie van u nodig hebben, wordt deze termijn opgeschort. In geval van een complexe aanvraag kan deze termijn met maximaal vijftien werkdagen verlengd worden. U krijgt bericht als de beslisperiode van uw aanvraag vanwege complexiteit wordt verlengd. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Factuur

Bijgaand treft u de factuur aan voor de betaling van de leges. Wij verzoeken u de leges zo spoedig mogelijk te voldoen, zodat we uw aanvraag in behandeling kunnen nemen. Is uw betaling niet binnen dertig dagen ontvangen, dan kan uw aanvraag buiten behandeling worden gesteld. Dit betekent dat uw aanvraag niet beoordeeld wordt en u uw project niet mag starten.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: 10500
Naam instelling of organisatie: Rijksuniversiteit Groningen
Naam portefeuillehouder of diens gemachtigde: [REDACTED]
KvK-nummer: 1179037
Straat en huisnummer: A. Deusinglaan 1, [REDACTED]
Postcode en plaats: 9713AV GRONINGEN
IBAN: NL80ABNA0446049352
Tenaamstelling van het rekeningnummer: Rijksuniversiteit Groningen

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam: [REDACTED]
Functie: [REDACTED]
Afdeling: [REDACTED]
Telefoonnummer: [REDACTED]
E-mailadres: [REDACTED]

Gegevens plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker

Naam: [REDACTED]
Functie: [REDACTED]
Afdeling: [REDACTED]
Telefoonnummer: [REDACTED]
E-mailadres: [REDACTED]

Over uw aanvraag

Wat voor aanvraag doet u? Nieuwe aanvraag
 Wijziging op een (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
 Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn

Over uw project

Geplande startdatum: 15 april 2016
Geplande einddatum: 15 april 2021
Titel project: Het ontrafelen van het mechanisme achter metabool programmeren door voeding vroeg in het leven
Titel niet-technische samenvatting: Het ontrafelen van het mechanisme achter metabool programmeren door voeding vroeg in het leven
Naam DEC: DEC-RuG
Postadres DEC: A. Deusinglaan 1, 9713 AV Groningen
E-mailadres DEC: secrdec.umcg@umcg.nl

Betaalgegevens

De leges bedragen: € 935,-
De leges voldoet u: na ontvangst van de factuur

Checklist bijlagen

Verplichte bijlagen: Projectvoorstel
 Beschrijving Dierproeven
 Niet-technische samenvatting
Overige bijlagen: DEC-advies

Ondertekening

Naam: [REDACTED]
Functie: [REDACTED]
Plaats: Groningen



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Rijksuniversiteit Groningen

A. Deusinglaan 1, [REDACTED]

9713 AV GRONINGEN



**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
centralecommissiedierproeven.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD105002016484

Bijlagen

2

Datum 18 maart 2016

Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 18 maart 2016

Vervaldatum: 17 april 2016

Factuurnummer: 16700484

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD105002016484	€ 935,00

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL41RBOS 056.999.6317 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 93144, 2509 AC te 's Gravenhage.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Rijksuniversiteit Groningen

[Redacted]

[Redacted]

A. Deusinglaan 1, [Redacted]
9713 AV Groningen

**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.centralecommissiedierproeven.nl
T 0900-28 000 28 (10 ct /min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD105002016484

Uw referentie

Bijlagen

Datum 1 april 2016

Betreft Aanvulling Aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte [Redacted]

Op 18 maart 2016 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project Het ontrafelen van het mechanisme achter metabool programmeren door voeding vroeg in het leven met aanvraagnummer AVD 105002016484. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In deze brief leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Welke informatie nog nodig

Wij hebben de volgende informatie van u nodig om uw aanvraag verder te kunnen beoordelen:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Kunt u een toelichting geven op de haalbaarheid van uw project binnen de door u aangevraagde termijn van 5 jaar. Dit in relatie tot het bovenstaande waar voor de fase 1a t/m d een termijn van 5 jaar wordt voorzien.

Opsturen binnen veertien dagen

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van deze brief op. U kunt dit aanleveren via NetFTP. Stuur u het per post op, gebruik dan het formulier dat u bij deze brief krijgt.

Datum

1 april 2016

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD105002016484

Wanneer een beslissing

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlage:

- formulier Melding Bijlagen via de post

-



Melding

Bijlagen via de post

- U wilt één of meerdere bijlagen naar ons versturen? Voeg *altijd* deze Melding Bijlagen toe. Wij weten dan welke documenten van u zijn en hoeveel documenten u opstuurt.
- Meer informatie vindt u op www.centralecommissiedierproeven.nl
- Of bel met ons: 0900 28 000 28 (10 ct/min).

1 Uw gegevens

- 1.1 Vul de gegevens in.
- | | | |
|----------------|--|------------|
| Naam aanvrager | | |
| Postcode | | Huisnummer |
- 1.2 Bij welke aanvraag hoort de bijlage?
Het aanvraagnummer staat in de brief of de ontvangstbevestiging.
- | | |
|----------------|--|
| Aanvraagnummer | |
|----------------|--|

2 Bijlagen

- 2.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
Vul de naam of omschrijving van de bijlage in.
- | | |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | |
| <input type="checkbox"/> | |
| <input type="checkbox"/> | |

3 Ondertekening

- 3.1 Onderteken het formulier en stuur het met alle bijlagen op naar:
- | | | |
|--------------|---|------|
| Naam | | |
| Datum | - | - 20 |
| Handtekening | | |
- Centrale Commissie
Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag

Geachte Centrale Commissie Dierproeven,

In goede orde ontvingen wij uw schrijven van 1 april omtrent nog enige onduidelijkheden over onze aanvraag (AVD105002016484). Hierbij sturen wij u de informatie die u nog nodig heeft. Voor de leesbaarheid hebben wij de door u naar voren gebrachte punten dik gedrukt weergegeven.

[Redacted text block]

Bij herlezen constateren wij inderdaad dat de oorsprong van deze vermenigvuldiging duidelijker kan worden opgeschreven. [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text] Wij zullen dus inderdaad meerdere [Redacted text] gaan testen om vast te stellen welke factor(en) verantwoordelijk zijn voor de *programming*.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text] Wij voorzien een tijdsbestek van maximaal 3 jaar voor het behalen van de subdoelen van fase 2. Wij voorzien dat het hoofddoel (dus de samenhang van fase 1 en fase 2) binnen de gestelde 5 jaar uitgevoerd kan worden.

Bij nader inzien betreft het dus jaar 1+2 voor fase 1 en jaar 3+4+5 voor fase 2, met als gevolg reductie in aantal aangevraagde proefdieren, namelijk tot 2/5 (40%) van de beschreven benodigde dieren in fase 1 en 3/5 (60%) van de beschreven benodigde dieren in fase 2. Onze verontschuldigen voor de door ons veroorzaakte onduidelijkheid.

Kunt u een toelichting geven op de haalbaarheid van uw project binnen de door u aangevraagde termijn van 5 jaar. Dit in relatie tot het bovenstaande waar voor de fase 1a t/m d een termijn van 5 jaar wordt voorzien.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wij zijn van mening dat het voorgestelde project haalbaar is binnen de aangevraagde termijn van 5 jaar.

Wij hopen u hiermee voldoende duidelijkheid te hebben gegeven en verontschuldigen ons nogmaals voor de ontstane verwarring. Uiteraard zijn wij te allen tijde bereid een en ander nader toe te lichten indien gewenst.

In afwachting van uw reactie,

met vriendelijke groeten,

[REDACTED]

[REDACTED]



Bijlage

Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|------------|--------------------------------------|
| 1 | Digestion, absorption and bile acids |

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.

Describe the choice of the experimental strategy:

With this project, we aim to determine the underlying mechanism of nutrition-induced programming

It has remained unclear how the programming effects are mediated.

[redacted]

[redacted]

[redacted] Depending on the outcome of sub-goal 1 (go/no-go), we are going to determine in-depth the dependency of metabolic programming on the sub-process(es) in which we identified differences [redacted] (sub-goal 2). The [redacted] [redacted], experiments will be performed in untreated ("non-programmed") and programmed animals. [redacted]

If differences [redacted] in one (or more) subprocess(es) become apparent through these studies, the different (and possibly for programming responsible) sub-process(es) will be investigated in-depth (sub-goal 2). The causal link between a specific sub-process and programming will be tested by manipulating the under sub-goal 1 identified sub-process [redacted] and assess the effects on metabolic programming. [redacted]

[redacted]

The approach described below is an outline which will be used in the design of all cohorts within this proposed project. The three levels should not be treated as separate entities but rather as a coherent whole. The three "levels" described below serve as a framework upon which the "Beschrijf de beoogde behandelingen van de dieren" is based.

Sub-goal 1: [redacted]

[redacted] The experiments are limited to global characterization of parameters, whereas in-depth investigation into specific parameters will be performed after characterization of in sub-goal 2 (provided that the parameter/sub-process was different [redacted] In other words, experiments described under goal 1 have the specific goal of identifying which sub-process(es) [redacted] is (are) important for metabolic programming. In case a sub-process differs [redacted] and thus may be important for programming, it will be investigated in-depth in sub-goal 2. Experiments performed in sub-goal 1 are designed in such a way that the cumulative discomfort does not exceed "licht". [redacted]

Sub-goal 2: If sub-processes can be identified that are different [redacted] the dependency of metabolic programming on the sub-process(es) [redacted]

will be determined. In other words, if a sub-process investigated under sub-goal 1 is different and thus may be implicated in metabolic programming, it will be investigated in-depth in sub-goal 2. [REDACTED]

[REDACTED] In addition, a series of non-invasive measurements will be performed, to get insight into physiological processes that require an interplay between multiple organs in the body, [REDACTED]

Lenth RV. Some Practical Guidelines for Effective Sample Size Determination. The American Statistician. 2001;55(3):187-93.

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

The experimental designs described below have been categorized into the two sub-goals as described in the main document; [REDACTED] [REDACTED] As per the design of this study, the research is done by strictly following the go/no-go principle of foremost determining the contribution of sub-processes. Only if sub-goal 1 reveals clues that are indicative of the potential mechanism, we will commence the in-depth investigation on that particular sub-process as described in sub-goal 2.

Experiments are based on the framework described in "Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak". We strive to implement the three Rs as much as possible by utilizing modern measurement techniques, pain-killers and anesthesia where appropriate, statistical methods backed up by (published) results and our vast experience in performing metabolic experiments. Go/no-go criteria described in the main document will be extensively used. In addition, we will reuse male breeders whenever possible.

1) Sub-goal 1: [REDACTED] [REDACTED] non-programming cohorts are performed in adult animals, whereby programming cohorts are started in pups and the animals are followed up into adulthood. [REDACTED]

[REDACTED] In the experimental designs described below, extra care is given to the three Rs, and the modularity of the study design allows for clear and concise Go/no-go criteria. We expect to spend a maximum of 2 years on the experiments described in sub-goal 1. Due to the complexity of the sub-processes, we expect that within the specified time, we require each cohort to be performed a maximum of 2 times, in order to attain the sub-goal.

Sub-goal 1 is the inventarisation (also known as characterizing) part of our proposed research. Due to the complexity of the sub-processes, simultaneous investigation is not possible within one cohort. Sub-processes are investigated separately. If certain sub-processes do not affect measured parameters after a programming diet is administered, we are able to reject the hypothesis that those sub-processes are causally linked to the programming effect. These rejected sub-processes will thus not be investigated in sub-goal 2. This clear and concise go/no-go procedure will reduce the total number of animals necessary to investigate the programming effect of eIMF.

1. a. [REDACTED]

[REDACTED]

1. b. [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

1. c. [Redacted text block]

[Redacted text] 2x per cohort, body composition max 1x per 2 weeks, glucose tolerance test maximal 2x per cohort, insulin tolerance test maximal 2x per cohort.

1. d. [Redacted text block]

2) Sub-goal 2: **If one (or more) sub-process(es) can be identified, the dependency of metabolic programming on (these) sub-process(es) will be determined.**

[Redacted text block]

The experimental designs described below will only be performed IF (go/no-go) the experiments of sub-goal 1 provide incentive for in-depth investigation. We expect to spend a maximum of 3 years on the experiments described in sub-goal 2.

[Redacted text block]

2. a. [Redacted text]

[Redacted text block]

2. b. [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2. c. [Redacted]

[Redacted text block]

2. d. [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2. e. [Redacted]

[Redacted text block]

2. f. [Redacted]

[Redacted text block]

[REDACTED]

2. g. [REDACTED]

Geef aan welke overwegingen en statistische methoden worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken.

Statistical groupsize calculation is used to minimize the total number of animals required (Van Lenth the American statistician 2001 Some practical guidelines for effective sample size determination). Of course, the extensive experience of our laboratory will be used in minimizing the required number of animals per group and per cohort as much as possible. [REDACTED] Experiments are designed to extract the maximum amount of information out of each animal without causing unnecessary discomfort and discomfort beyond 'matig'. The number of animals required for these experiments are based on sample-size calculations using historical published and unpublished data from our laboratory, from our collaborators and from literature. [REDACTED] Male breeders will be re-used within and between our experiments and by other researchers whenever possible to reduce the total number of animals.

B. De dieren

Benoem de diersoorten, herkomst, geschatte aantallen en levenstadia. Onderbouw deze keuzes.

Diersoorten: Mice: [REDACTED] Rats: [REDACTED]. [REDACTED] The mouse and rat studies are not repeats of one another, as the rat studies generate data which the mouse studies cannot.

Herkomst: The animals will originate from our breeding facility, from our collaborators or from commercial sources.

Levensstadia: For experiments that involve breeding; male and female mice or rats of reproductive age are used. [REDACTED]

Geschatte aantallen:

The numbers displayed below were calculated based on group size calculations shown in "Beschrijf de beoogde behandeling".

Sub-goal 1) [REDACTED]

- 1. a. [REDACTED] 48 mice, "licht" discomfort
 - 1. b. [REDACTED] 176 mice, "licht" discomfort
 - 1. c. [REDACTED] 160 mice, "licht" discomfort
 - 1. d. [REDACTED] 208 mice, "licht" discomfort
- Sum: 592 mice with "licht" discomfort.

Sub-goal 2) If sub-processes can be identified, the dependency of metabolic programming on (these) sub-process(es) will be determined.

- 2. a. [REDACTED] 528 mice, "licht" discomfort
 - 2. b. [REDACTED] 264 mice, "matig" discomfort
 - 2. c. [REDACTED] 200 rats, "matig" discomfort
 - 2. d. [REDACTED] 528 mice, "licht" discomfort
 - 2. e. [REDACTED] 528 mice, "licht" discomfort
 - 2. f. [REDACTED] 624 mice, "licht" discomfort
 - 2. g. [REDACTED] 624 mice, "matig" discomfort
- Sum: 2476 mice with "licht" discomfort, 624 mice with "matig" discomfort and 200 rats with "matig" discomfort. A total of 3296 animals.

In total, these numbers account for 3064 mice with "licht" discomfort, 624 mice with "matig" discomfort and 200 rats with "matig" discomfort. This sums up to 3888 animals, of which 79% experience "licht" discomfort and 21% experience "matig" discomfort.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Male breeders can be used repetitively to generate offspring for multiple experiments. Male breeders that are no longer used for reproductive purposes can be offered for re-use to other researchers or for educational purposes. [REDACTED]
[REDACTED] Male and female animals of reproductive age and appropriate genetic background from other experiments that have not been subjected to any treatment can potentially serve as breeders for our experiments. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welke keuzes daarbij zijn gemaakt.

Verfijning: Experiments are designed in such a way to minimize stress and discomfort. Anesthesia and painkilling will be employed whenever appropriate. In case anesthesia is not absolutely necessary, alternative approaches will be used, [REDACTED]
[REDACTED] Experiments will be executed by highly trained and experienced researchers and technicians to further reduce stress and discomfort to the animals. Personnel will be trained by experts to avoid causing stress and discomfort to the animals as much as possible.

Vervanging: The MetS is a systemic disorder that involves inter-organ interactions. At this moment, research into MetS cannot be done with in vitro techniques (using cell culturing) nor with ex vivo (using organs or tissues outside the body). Research into MetS requires the use of intact organisms. Moreover, metabolic programming is an interplay between multiple tissues and organs in the body and it requires an intact organism to fully appreciate and measure the changes to (metabolic) health. Altogether, the proposed studies do not yet allow for alternative approaches for animal experimentation.
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Vermindering: This animal research proposal has been written from start to finish with the "Go/No-Go" principle in mind. All aspects of the proposed study are scrutinously designed to be both modular and linear, to allow for sequential (one-by-one) execution of the sub-goals. The application of Go/No-Go will significantly reduce the total number of animals used in this proposed work. [REDACTED] We will combine measurement techniques in cohorts whenever practically possible and if the cumulative discomfort does not change. We perform group size analyses using historical data available in our laboratory to define the minimal amount of animals required for these studies. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

Animals will be handled and monitored on a regular basis to reduce the stress and fear of handling and to identify potential discomfort or adverse health effects as early as possible. All involved personnel is highly experienced in handling animals or has the opportunity to be taught by an expert. For experiments requiring invasive manipulation, anesthesia and/or painkilling will be applied. Potential environmental-polluting waste will be collected appropriately according to local law and regulations.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

We have performed thorough analysis of existing literature and continue to monitor newly published work in this field of research. We will only perform experiments that have not been performed (correctly) as such according to the literature.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

The rule of thumb is that animals are to be group housed. Unless there are clear scientific reasons, we will always group-house animals. For certain procedures animals need be housed individually or in standardized numbers. [REDACTED]

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse verantwoordelijkheid van een instellingsvergunninghouder valt?

Nee > Ga verder met vraag H.

Ja > Geef aan wat voor bedrijf of instelling dit betreft.

Waarom is hiervoor gekozen en hoe wordt een adequate huisvesting, verzorging en behandeling van de dieren gewaarborgd?

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

Valt te voorzien dat er pijn kan optreden bij de dieren?

Nee > Ga verder met vraag I.

Ja > Worden in dat geval verdoving, pijnstilling en/of andere pijnverlichtingsmethoden toegepast?

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Stress, discomfort and fasting

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Individual housing, [REDACTED], may cause stress/discomfort.

Treatment may induce unexpected stress and/or discomfort, this is however very unlikely. Fasting may cause stress/discomfort, however we do not remove drinking water to lighten the degree of stress and/or discomfort.

Beschrijf welke maatregelen worden genomen om deze schadelijke effecten te voorkomen of waar mogelijk te minimaliseren.

We will monitor the animals regularly. Treatments, interventions or whole experiments can be discontinued if unacceptable stress or discomfort is observed.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

In case animals exhibit abnormal behavior (e.g. inactivity, excessive stress signals), abnormal posture (ruffled fur, hunched back) or excessive weight loss (>15%) they will be terminated to prevent further discomfort. [REDACTED]

[REDACTED], we do not expect a high degree of drop-out as a result of invasive procedures.

Welk percentage van de dieren loopt kans deze criteria te halen?

Animals which will only undergo "licht" discomfort (79% of total) are not likely (<1%) to fulfil the abovementioned criteria. Animals with a maximum level of discomfort of "matig" (21%) have a <5% chance to fulfil the abovementioned criteria. [REDACTED]

K. Classificatie van ongerief

Geef aan hoe in het licht van alle hierboven beschreven negatieve effecten het cumulatief ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

See "A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters" and "B. De dieren" for additional details on the calculations and levels of discomfort.

Sub-goal 1) [REDACTED]

- 1. a. [REDACTED] 48 mice, "licht" discomfort
 - 1. a. [REDACTED] 176 mice, "licht" discomfort
 - 1. b. [REDACTED] 160 mice, "licht" discomfort
 - 1. c. [REDACTED] 208 mice, "licht" discomfort
- Sum: 592 mice with "licht" discomfort.

Sub-goal 2) If sub-processes can be identified, the dependency of metabolic programming on (these) sub-process(es) will be determined

- 2. a. [REDACTED] 528 mice, "licht" discomfort
- 2. b. [REDACTED] 264 mice, "matig" discomfort
- 2. c. [REDACTED] 200 rats, "matig" discomfort
- 2. d. [REDACTED] 528 mice, "licht" discomfort
- 2. e. [REDACTED] 528 mice, "licht" discomfort
- 2. f. [REDACTED] 624 mice, "licht" discomfort
- 2. g. [REDACTED] 624 mice, "matig" discomfort

Sum: 2472 mice with "licht" discomfort, 624 mice with "matig" discomfort and 200 rats with "matig" discomfort. A total of 3296 animals.

In total, these numbers account for 3064 mice with "licht" discomfort, 624 mice with "matig" discomfort and 200 rats with "matig" discomfort. This sums up to 3888 animals, of which 79% experience "licht" discomfort and 21% experience "matig" discomfort. Experiments are always designed in such a way to keep the cumulative discomfort to an absolute minimum. [REDACTED]

Einde experiment

L. Wijze van doden

Worden de dieren als onderdeel van het experiment of na afloop van het experiment gedood?

Nee > Ga verder met de ondertekening.

Ja > Geef aan waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor deze proef.

Male and female breeders that can no longer be used for reproductive purposes will be offered for reuse to other researchers or for educational purposes.

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



Centrale Commissie Dierproeven

> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Rijksuniversiteit Groningen

A. Deusinglaan1

9713 AV GRONINGEN

Centrale Commissie Dierproeven

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.centralecommissiedierproeven.nl
T 0900-28 000 28 (10 ct /min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD105002016484
Uw referentie

Bijlagen
1

Datum 26 april 2016

Betreft Beslissing Aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 18 maart 2016 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Het ontrafelen van het mechanisme achter metabool programmeren door voeding vroeg in het leven" met aanvraagnummer AVD105002016484. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 1 april 2016 hebben wij u om aanvullende informatie gevraagd. Op 6 april 2016 heeft u geantwoord op onze vragen, en op 7 april 2016 een aangepaste versie van de bijlage 3.4.4.1 en de Niet Technische Samenvatting ingediend.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a van de Wet op de Dierproeven (hierna: de wet). De algemene voorwaarden betreffende artikel 10, lid 1a van de wet worden gesteld bij vergunningen met een langere looptijd. Dit om te voldoen aan datgene wat volgt uit dit artikel. U kunt met uw project "Het ontrafelen van het mechanisme achter metabool programmeren door voeding vroeg in het leven" starten. De vergunning wordt afgegeven van 26 april 2016 tot en met 15 april 2021 hierbij gelden de voorwaarden zoals genoemd in de vergunning. De startdatum wijkt af van uw aanvraag omdat deze in het verleden ligt.

Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie DEC-RuG gevoegd. Dit advies is opgesteld op 17 maart 2016. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, lid 3 van de wet.

Wij kunnen ons vinden in de inhoud van het advies van de Dierexperimentencommissie. Dit advies van de commissie, nemen wij over, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering. Aanvullend worden de twee algemene voorwaarden gesteld die aan meerjarige projecten worden verbonden.

Het DEC-advies en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving zijn de grondslag van dit besluit.

Bezwaar

Als u het niet eens bent met deze beslissing, kunt u binnen zes weken na verzending van deze brief schriftelijk een bezwaarschrift indienen.

Een bezwaarschrift kunt u sturen naar Centrale Commissie Dierproeven, afdeling Juridische Zaken, postbus 20401, 2500 EK Den Haag.

Bij het indienen van een bezwaarschrift vragen we u in ieder geval de datum van de beslissing waartegen u bezwaar maakt en het aanvraagnummer te vermelden. U vindt deze gegevens in de rechter kantlijn in deze brief.

Bezwaar schorst niet de werking van het besluit waar u het niet mee eens bent. Dat betekent dat dat besluit wel in werking treedt en geldig is. U kunt tijdens deze procedure een voorlopige voorziening vragen bij de Voorzieningenrechter van de rechtbank in de woonplaats van de aanvrager. U moet dan wel kunnen aantonen dat er sprake is van een spoedeisend belang.

Voor de behandeling van een voorlopige voorziening is griffierecht verschuldigd. Op <http://www.rechtspraak.nl/Organisatie/Rechtbanken/Pages/default.aspx> kunt u zien onder welke rechtbank de vestigingsplaats van de aanvrager valt.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

De Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:



mr. drs. H.M. van der Gaag-Halbertsma
plv Algemeen Secretaris

Dit besluit is genomen met inachtneming van het Besluit mandaat, volmacht en machtiging van de Centrale Commissie Dierproeven CCD 2014 zoals de Centrale Commissie Dierproeven heeft vastgesteld op 19 december 2014, ref 2014-04 en is gepubliceerd in de Staatscourant van 2 januari 2015, Nr. 163

Bijlagen

- Vergunning

Hiervan deel uitmakend: - DEC-advies
- Weergave wet- en regelgeving



Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam: Rijksuniversiteit Groningen

Adres: A. Deusinglaan

Postcode en woonplaats: 9713 AV GRONINGEN

Deelnemersnummer: 10500

Deze projectvergunning voor het tijdvak 26 april 2016 tot en met 15 april 2021, voor het project "Het ontrafelen van het mechanisme achter metabool programmeren door voeding vroeg in het leven" met aanvraagnummer AVD105002016484, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC-RUG. De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is PhD kandidaat.

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

1. een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 18 maart 2016
2. de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a. Projectvoorstel, zoals ontvangen bij digitale indiening op 7 april 2016;
 - b. Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen bij digitale indiening op 7 april 2016;
 - c. Advies van Dierexperimentencommissie dd 17 maart 2016, ontvangen op 18 maart 2016;
 - d. De aanvullingen op uw aanvraag, (aanvullend DEC advies) ontvangen op 6 april 2016 en 7 april 2016.

Dierproeven

Naam dierproef	Diersoort	Aantal dieren	Ernst
Digestion, absorption and bile acids	Muizen (<i>Mus musculus</i>)	3688	16 % Matig 83 % Licht
Digestion, absorption and bile acids	Ratten (<i>Rattus norvegicus</i>)	200	100 % Matig

Voorwaarden

Op grond van artikel 10a1 lid 2 van de Wet zijn aan een projectvergunning voorwaarden te stellen. De vergunning wordt verleend onder de voorwaarde dat eventuele go/no go momenten worden afgestemd met de IvD.

In artikel 10, lid 1a van de wet, wordt bepaald dat het verboden is een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is. Nieuwe onderzoeken naar alternatieven kunnen tot gevolg hebben dat inzichten en/of omstandigheden van het aangevraagde project in de vergunningsperiode wijzigen, gedurende de looptijd van deze vergunning. Indien bovenstaande zich voordoet dient aanvrager dit in overleg met de IvD te melden bij de CCD. De CCD kan in een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarden wijzigen of intrekken.

Weergave wet- en regelgeving

Dit project en wijzigingen

Volgens artikel 10c van de Wet op de dierproeven (hierna de wet) is het verboden om andere dierproeven uit te voeren dan waar de vergunning voor is verleend. De dierproeven mogen slechts worden verricht in het kader van een project, volgens artikel 10g. Uit artikel 10b volgt dat de dierproeven zijn ingedeeld in de categorieën terminaal, licht, matig of ernstig. Als er wijzigingen in een dierproef plaatsvinden, moeten deze gemeld worden aan de Centrale Commissie Dierproeven. Hebben de wijzigingen negatieve gevolgen voor het dierenwelzijn, dan moet volgens artikel 10a5 de wijziging eerst voorgelegd worden en mag deze pas doorgevoerd worden na goedkeuren door de Centrale Commissie Dierproeven.

Artikel 10b schrijft voor dat het verboden is een dierproef te verrichten die leidt tot ernstige mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, tenzij hiervoor door de Minister van Economische Zaken een ontheffing is verleend.

Verzorging

De fokker, leverancier en gebruiker moeten volgens artikel 13f van de wet over voldoende personeel beschikken en ervoor zorgen dat de dieren behoorlijk worden verzorgd, behandeld en gehuisvest. Er moeten ook personen zijn die toezicht houden op het welzijn en de verzorging van de dieren in de inrichting, personeel dat met de dieren omgaat moet toegang hebben tot informatie over de in de inrichting gehuisveste soorten en personeel moet voldoende geschoold en bekwaam zijn. Ook moeten er personen zijn die een eind kunnen maken aan onnodige pijn, lijden, angst of blijvende schade die tijdens een dierproef bij een dier wordt veroorzaakt. Daarnaast zijn er personen die zorgen dat een project volgens deze vergunning wordt uitgevoerd en als dat niet mogelijk is zorgen dat er passende maatregelen worden getroffen.

In artikel 9 staat dat de persoon die het project en de dierproef opzet deskundig en bekwaam moet zijn. In artikel 8 van het Dierproevenbesluit 2014 staat dat personen die dierproeven verrichten, de dieren verzorgen of de dieren doden, hiervoor een opleiding moeten hebben afgerond.

Voordat een dierproef die onderdeel uitmaakt van dit project start, moet volgens artikel 10a3 van de wet de uitvoering afgestemd worden met de instantie voor dierenwelzijn.

Pijnbestrijding en verdoving

In artikel 13 van de wet staat dat een dierproef onder algehele of plaatselijke verdoving wordt uitgevoerd tenzij dat niet mogelijk is, dan wel bij het verrichten van een dierproef worden pijnstillers toegediend of andere goede methoden gebruikt die de pijn, het lijden, de angst of de blijvende schade bij het dier tot een minimum beperken. Een dierproef die bij het dier gepaard gaat met zwaar letsel dat hevige pijn kan veroorzaken, wordt niet zonder verdoving uitgevoerd. Hierbij wordt afgewogen of het toedienen van verdoving voor het dier traumatischer is dan de dierproef zelf en het toedienen van verdoving onverenigbaar is met het doel van de dierproef. Bij een dier wordt geen stof toegediend waardoor het dier niet meer of slechts in verminderde mate in staat is pijn te tonen, wanneer het dier niet tegelijkertijd voldoende verdoving of pijnstilling krijgt toegediend, tenzij wetenschappelijk gemotiveerd. Dieren die pijn kunnen lijden als de verdoving eenmaal is uitgewerkt, moeten preventief en postoperatief behandeld worden met pijnstillers of andere geschikte pijnbestrijdingsmethoden, mits die verenigbaar zijn met het doel van de dierproef. Zodra het doel van de dierproef is bereikt, moeten passende maatregelen worden genomen om het lijden van het dier tot een minimum te beperken.

Einde van een dierproef

Artikel 13a van de wet bepaalt dat een dierproef is afgelopen wanneer voor die dierproef geen verdere waarnemingen hoeven te worden verricht of, voor wat betreft nieuwe genetisch gemodificeerde dierenlijnen, wanneer bij de nakomelingen niet evenveel of meer, pijn, lijden, angst, of blijvende schade wordt waargenomen of verwacht dan bij het inbrengen van een naald. Er wordt dan door een dierenarts of een andere ter zake deskundige beslist of het dier in leven zal worden gehouden. Een dier wordt gedood als aannemelijk is dat het een matige of ernstige vorm van pijn, lijden, angst of blijvende schade

Datum

26 april 2016

Onze referentieAanvraagnummer
AVD105002016484

zal blijven ondervinden. Als een dier in leven wordt gehouden, krijgt het de verzorging en huisvesting die past bij zijn gezondheidstoestand.

Volgens artikel 13b moet de dood als eindpunt van een dierproef zoveel mogelijk worden vermeden en vervangen door in een vroege fase vaststelbare, humane eindpunten. Als de dood als eindpunt onvermijdelijk is, moeten er zo weinig mogelijk dieren sterven en het lijden zo veel mogelijk beperkt blijven.

Uit artikel 13c volgt dat het doden van dieren door een deskundig persoon moet worden gedaan, wat zo min mogelijk pijn, lijden en angst met zich meebrengt. De methode om te doden is vastgesteld in de Europese richtlijn artikel 6.

In artikel 13d is vastgesteld dat proefdieren geadopteerd kunnen worden, teruggeplaatst in hun habitat of in een geschikt dierhouderijsysteem, als de gezondheidstoestand van het dier het toelaat, er geen gevaar is voor volksgezondheid, diergezondheid of milieu en er passende maatregelen zijn genomen om het welzijn van het dier te waarborgen.