

ARCHIEF R.v.B. UMC	
corr.nr.	08864
datum ontv.	09 APR 2010
behandeling:	JvL
afschrift:	

Jaarverslag 2009
Dierexperimentencommissie
Academisch Biomedisch Centrum te Utrecht
voor vergunninghouders
Universiteit Utrecht
en
Universitair Medisch Centrum Utrecht
en
een aantal kleinere vergunninghouders

*It is widely recognised that the humanest possible treatment of experimental animals, far from being an obstacle, is actually a prerequisite for successful animal experiments. **

From: The Three Rs and the Humanity Criterion by Michael Balls, an abridged version of The principles of Humane Experimental Technique by W.M.S. Russell and R.K. Burch.

Voorwoord

Geachte lezer,

Voor U ligt het jaarverslag van de Dier Experimenten Commissie (DEC) van het Academisch Biomedisch Centrum (ABC) van de Universiteit Utrecht en het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Het verslag is een verantwoording van de activiteiten van de DEC-ABC over het jaar 2009. In het verslag zijn opgenomen korte samenvattingen van projecten aangevraagd in het verslagjaar. Ook zijn twee voorbeelden gegeven van afwegingen die gemaakt zijn door de DEC. Deze zijn in zekere mate illustratief voor hetgeen in de commissie aan de orde wordt gesteld. Het zichtbaar maken van dilemma's is uitdrukkelijk de intentie van de DEC-ABC, omdat het past bij de wens en de noodzaak om meer informatie over het belang van dierproeven te verschaffen aan de maatschappij.

Tot slot wens ik de lezer enig leesplezier toe.

Prof.dr. B.J.M. Zegers, emeritus
Voorzitter DEC-ABC Utrecht

Inhoudsopgave

1. Plaats van de Dierexperimentencommissie (DEC) ABC in de twee organisaties
2. Taakomschrijving DEC
3. Samenstelling en werkwijze commissie
4. Vergaderingen: regulier en bijzonder
5. Scholing
6. DEC secretariaat
7. Kring waarvoor de commissie toetst
8. Financiering
9. Protocollen

Bijlagen:

Reglement, samenstelling DEC-ABC, lekensamenvattingen en overzicht behandelde DEC-aanvragen 2009.

1. Plaats van de Dierexperimentencommissie (DEC) Academisch Biomedisch Cluster (ABC) in de twee organisaties

Iedere instelling die onderzoek of onderwijs doet met proefdieren moet hiervoor een vergunning hebben die wordt verleend door de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. De onderzoeker die in het kader van deze vergunning dierproeven wil gaan verrichten, moet vóór de aanvang van de dierproef toestemming hebben gekregen van de vergunninghouder voor de uitvoering van de proef. De toestemming wordt verleend op basis van een advies van een Dierexperimentencommissie. In de regel nemen vergunninghouders het advies van een DEC over.

De Universiteit Utrecht (UU) en het UMC Utrecht hebben ervoor gekozen om gezamenlijk één eigen Dierexperimentencommissie in het leven te roepen. Deze commissie functioneert onafhankelijk van de vergunninghouders.

Om dit te waarborgen, moet de DEC door de Minister erkend zijn. In het reglement van de DEC (zie bijlage 1) is te vinden waaraan de DEC-ABC moet voldoen qua samenstelling en deskundigheden. Zo mogen er in de DEC niet alleen maar leden zitten van de instelling zelf en mag de voorzitter geen dienstverband hebben met de vergunninghouder(s).

2. Taakomschrijving DEC

Een dierexperimentencommissie (DEC) toetst alle aan haar voorgelegde experimenten in het kader van onderwijs en onderzoek, waarbij het gebruik van proefdieren is voorzien, aan de hand van de wettelijke regelingen zoals vastgelegd in de Wet op de dierproeven 1977 (Wod) en in het Dierproevenbesluit 1985. De DEC heeft een wettelijke basis gekregen in de gewijzigde Wod van 1996. Hierbij werd bepaald, dat het niet is toegestaan een dierproef te starten zonder positief advies van een erkende DEC. Een DEC conformeert zich aan het door de wetgever bepaalde standpunt dat dierproeven niet zijn toegestaan, tenzij vaststaat dat de verdere ontwikkeling van kennis, inzichten en technieken binnen de wetenschap niet mogelijk is zonder gebruik te maken van dierproeven. Daarbij staat de erkenning van de intrinsieke waarde van het dier voorop.

Een DEC toetst op basis van een onderwijs- of onderzoeksprotocol of het belang van de dierproef opweegt tegen de mate van ongerief welke het proefdier zal ondervinden. Indien er alternatieven bestaan is het verboden om gebruik te maken van dierproeven. Het ontwikkelen van alternatieven dient dan ook voortdurend de aandacht van iedere onderzoeker die met proefdieren werkt, te hebben. Indien het gebruik van proefdieren onvermijdbaar is, moet het welzijn zo min mogelijk worden geschaad. Het aantal proefdieren dient te worden beperkt tot het minimum benodigd voor het beantwoorden van de onderzoeks- en/of onderwijsvraag en het ongerief voor de dieren dient zo gering als mogelijk is te zijn.

3. Samenstelling en werkwijze commissie

De DEC-ABC telde in december 2009 21 leden, voor het merendeel werkzaam in het UMC Utrecht of aan de Universiteit Utrecht. De commissie bestaat uit drie “Kamers”, elk met een eigen aandachtsgebied (zie onder). Externe leden zijn onder meer afkomstig van het RIVM, TNO, andere academische centra en het Ethiek Instituut. De leden vertegenwoordigen een brede diversiteit aan disciplines, maar zijn in ieder geval deskundig op één van de gebieden zoals beschreven in de Wet op de dierproeven (Dierproeven, Alternatieven, Ethiek, Bescherming) en in

het reglement van de DEC. In iedere kamer zit tevens één lid met aandachtsgebied Biostatistiek en één lid functioneert voor alle kamers voor wat betreft kennis van toxicologie.

De commissie heeft haar werkwijze vastgelegd in een reglement (zie bijlage 1), welke in 2007 door het Ministerie is goedgekeurd. De DEC-ABC is voornemens haar reglement in 2010 te wijzigen. Deze wijzigingen zullen betrekking hebben op de naam van deze commissie en de mandateringen. Voor de samenstelling van de commissie, zie bijlage 2.

a. Drie Kamers

In 2007 is de DEC-ABC van start gegaan met drie Kamers. De drie Kamers zijn ingedeeld naar wetenschapsgebieden/disciplines. De commissieleden zijn op basis van hun specifieke deskundigheid en professionele achtergrond en belangstelling verdeeld over deze drie Kamers. De kamers functioneren zelfstandig. Afstemming tussen de Kamers is de taak van de voorzitter en ambtelijk secretaris die in alle kamers zitting hebben.

Overzicht indeling Kamers:

Kamer I: Hersenen en Gedrag, Beeldvorming, GGO's

Kamer II: Hart/Longen, Vaten, Immunologie & Infectie

Kamer III: Experimentele Oncologie, Endocrinologie en Voortplanting, Orthopedie, Heelkunde, Anesthesie, GDL-bedrijfsvoering, IRAS, Onderwijsaanvragen Diergeneeskunde, Voedingsexperimenten.

Alhoewel de werkdruk nog steeds hoog is, kan nu, terugkijkend op 2009, geconstateerd worden dat er meer ruimte is gecreëerd voor discussie, ook over zaken die niet zo zeer betrekking hebben op de individuele DEC-aanvragen die aan de DEC worden aangeboden, zoals landelijke ontwikkelingen, verbetering verslaglegging e.d. Door aanpassingen in het reglement hoopt de DEC in 2010 nog meer ruimte te genereren voor plenaire discussie.

b. Werkwijze

De werkwijze van de DEC staat vermeld in het reglement. Een uitgebreide toelichting op deze werkwijze (en op de DEC-formulieren) is te vinden op de website van de DEC: www.dec.uu.nl.

4. Vergaderingen: regulier en gezamenlijk

In 2009 is de DEC-ABC 36 maal bijeen geweest, dat wil zeggen dat iedere Kamer 12 maal (1 maal per maand) projecten heeft beoordeeld. Daarnaast hebben er twee gezamenlijke DEC-vergadering plaats gevonden. Tijdens deze bijzondere DEC-vergadering zijn geen specifieke DEC-aanvragen beoordeeld, maar zijn algemene onderwerpen bediscussieerd die samenhangen met het werkveld van de DEC.

Vaste agendapunten bij de reguliere vergaderingen zijn mededelingen, vaststellen verslagen, beoordeling van nieuwe protocollen, vervolgaanvragen en van herhaalde en gewijzigde protocollen, beoordeling van reacties op vragen van de Kamer, NVDEC-gerelateerde zaken. Regelmatig worden onderzoekers uitgenodigd om onderzoeksvoorstellen te komen toelichten (ook buiten de reguliere vergaderingen om), indien de DEC hieraan behoefte heeft voor haar besluitvorming.

Tijdens het gezamenlijk overleg op 1 april 2009 zijn de volgende zaken aan de orde gesteld:

- Mw. Dr. I. van der Tweel (Centrum voor Biostatistiek) heeft verslag gedaan van de tweede evaluatie van de kwaliteit van de biostatistiek in DEC aanvragen 2008.
- Daarnaast is o.l.v. de proefdierdeskundigen gediscussieerd over het advies betreffende mate van ongerief bij CO₂/O₂ euthanasie (filmpje) en over de humane eindpunten (vereenvoudiging en meer eenduidig).
- De voorzitter/secretaris heeft een voorstel gedaan over een betere spreiding hoeveelheid projecten over de drie kamers;

Tijdens het gezamenlijke overleg op 7 oktober 2009 zijn de volgende zaken aan de orde gesteld:

- Er is gediscussieerd over het concept vernieuwde aanvraagformulieren voor dierexperimenteel onderzoek;
- De proefdierdeskundigen hebben een voorstel gedaan voor humane eindpunten voor verschillende diersoorten;
- Verder is er een pro-contra discussie gevoerd over het principe om het ongerief voor puur wetenschappelijke vraagstellingen en voor bijvoorbeeld verslavingsonderzoek te fixeren tot bijvoorbeeld hooguit matig ongerief. De conclusie is dat voor verslavingsonderzoek geen beperking van ongerief aan de orde is. M.b.t. puur wetenschappelijk onderzoek zijn de meningen verdeeld en wordt gepleit voor zorgvuldige beoordeling van de individuele aanvraag.

Beide bijeenkomsten zijn goed bezocht en hebben tot concrete beleidsafspraken geleid.

5. Scholing

Leden van de DEC-ABC nemen regelmatig deel aan de nascholingsdagen van de NVDEC en aan informatiebijeenkomsten van de Stichting Informatie Dierproeven.

Daarnaast is door een aantal DEC-leden deelgenomen aan besprekingen/bijeenkomsten en zijn een aantal cursussen en opleidingen gevolgd:

- Studentlid: cursus proefdierkunde
- Feb 2009: 23-26.02.2009: Using in vitro data for in vivo dose prediction: PB-PK modeling ECVPT, Toulouse France (over betere implementatie van de 3 Vs).
- Feb 2009: Congres "Looking into the Christal Ball" 3V symposium by DWM, Utrecht University
- Februari: Rodent welfare meeting in London over 3V's in relatie tot genetisch gemodificeerde muizen.
- Mrt 2009: nascholingsdag NVDEC
- Mrt 2009: projectendag VWA
- Apr 2009: voorjaarsbijeenkomst beroepsgroep proefdierdeskundigen
- Nov 2009: Biotechnische dagen, jaarlijks symposium van de Biotechnische vereniging
- Nov 2009: Symposium "de CBD uitgewerkt?"
- Nov 2009: najaarsbijeenkomst beroepsgroep proefdierdeskundigen
- Nov 2009: ALV NVDEC en 'leren uit elkaars DEC formulieren'

- Verder is een DEC-lid in 2009 lid geworden van de begeleidingscommissie van de wetenschappelijke trendanalyse met betrekking tot dierproeven van het Nationaal (Kennis) Centrum Alternatieven voor dierproeven (NCA).

6. DEC secretariaat

De DEC wordt ondersteund door de ambtelijk secretaris DEC-ABC en de secretaresse DEC-ABC. Het secretariaat draagt zorg voor de voorbereiding en verslaglegging van de vergaderingen. Ook handelen zij de administratieve afwikkeling van besluiten over ingediende onderzoeksprotocollen en de bijbehorende correspondentie af. De secretaris is geen lid van de DEC.

Onderzoekers worden op de hoogte gehouden van nieuwe ontwikkelingen via de DEC-website, www.dec.uu.nl. In 2007 is gestart met de DEC nieuwsbrief die elektronisch naar alle proefdiercoördinatoren en andere betrokkenen wordt gestuurd. Dit is in 2009 gecontinueerd en is uitgebreid met mededelingen van de proefdierdeskundigen en de vergunninghouder.

7. Kring waarvoor de commissie toetst

De DEC-ABC beoordeelt in principe alle aanvragen die bij haar binnenkomen. In de praktijk beperkt zich dit echter tot aanvragen van de vergunninghouders Universiteit Utrecht, het UMC Utrecht, GENMAB, NUTRECO en van enkele kleinschalige biomedische bedrijven die het dierexperimenteel onderzoek verrichten in het Gemeenschappelijk Dierenlaboratorium (GDL) van de UU of daarbuiten.

8. Financiering

Voor de beoordeling van onderzoeksprotocollen brengt de DEC-ABC geen kosten in rekening, tenzij het onderzoek gefinancierd wordt door een sponsor met winstoogmerk of wordt aangevraagd door een vergunninghouder anders dan de UU en/of het UMC Utrecht.

9. Protocollen

a. Algemeen:

De proefdieraanvraag wordt door de onderzoeker/art. 9 functionaris ter advisering aan de DEC voorgelegd. De aanvraag dient vooraf wetenschappelijk getoetst te zijn door externe organisaties zoals NWO, collectebusfondsen etc en/of door een onderzoekscommissie van de divisie/afdeling of onderzoeksinstituut. Het feit dat de wetenschappelijke toetsing adequaat heeft plaatsgevonden, wordt geborgd door de (elektronische) handtekening van de projectleider. Voor onderwijsprojecten geldt dat de toetsing vooraf plaats vindt door de relevante onderwijswerkgroepen.

Alle projecten werden, onafhankelijk van het ongerief, besproken in de plenaire vergadering van één van de drie Kamers van de DEC-ABC. De kleine commissie is sinds de oprichting van de DEC-ABC in 2007 opgeheven, omdat alle aanvragen plenair worden behandeld.

Bij de ethische toetsing van de aanvragen wordt er een afweging gemaakt tussen het maatschappelijk en wetenschappelijk belang van het experiment en het ongerief dat de dieren ten gevolge van het experiment ondervinden.

De aanvragen worden gedaan met behulp van een daartoe ontworpen formulier (zie www.dec.uu.nl).

De DEC beoordeelt de aanvragen op:

- Het wetenschappelijke en maatschappelijke belang die het experiment dienen te rechtvaardigen;
- Mogelijke alternatieven voor de dierproef;
- De proefopzet en beschrijving daarvan;
- De mate van ongerief bij de proefdieren en de beperking ervan;
- De motivering van de keuze van het soort proefdieren;
- De herkomst van de dieren;
- Het aantal proefdieren;
- De methode van pijnbestrijding;
- De te hanteren humane eindpunten;
- De wijze van huisvesting en verzorging.
- Bij experimenten met genetische gemodificeerde dieren worden tevens de door de Commissie Biotechnologie bij Dieren verstrekte vergunningen gecontroleerd.

Extra aandachtspunten in 2009:

- verplichte prescreening van nieuwe aanvragen door de proefdierdeskundige;
- (statistische) onderbouwing van de aantallen dieren (blijvend aandachtspunt);
- kwaliteit lekensamenvattingen (blijvend aandachtspunt);
- werving nieuwe DEC-leden (blijvend aandachtspunt);
- doden van niet gebruikte dieren bij fok (blijvend aandachtspunt);
- wettelijk voorgeschreven proeven (probleem: sommige alternatieven zijn nog niet erkend om een geneesmiddel te kunnen registreren);
- proeven ter onderbouwing van reclameuitingen van voedingsmiddelenindustrie;
- Overdracht taken CBD naar DEC;

Overige:

- In kamer I heeft een pilot plaatsgevonden waarbij aanvragen zowel middels een ethisch afwegingsmodel als via de normale route werden beoordeeld. De DEC leden waren allen van mening dat het gebruik van het afwegingsmodel niet heeft geleid tot andere adviezen. Wel dwingt het gebruik van het afwegingsmodel expliciet om over alle genoemde aspecten in het model na te denken en hierover iets op papier te zetten, maar het kan de huidige werkwijze niet vervangen omdat bepaalde items (zoals b.v. de kwaliteit van de vraagstelling en de lekensamenvatting) niet worden genoemd. Het voorstel is om de ethicus die het model heeft bedacht te vragen het model aan te passen voor thuisgebruik waarbij rekening wordt gehouden met de volgorde van het DEC-aanvraagformulier. Als checklist (of als steuntje in de rug voor iemand die net is toegetreten tot de commissie) heeft het afwegingsmodel wel meerwaarde.
- De DEC is in het verslagjaar gevisiteerd door de inspectie van VWA. Het definitieve verslag is op dit moment nog niet ontvangen.
- Bezoek voorzitter NVDEC: De DEC is ook bezocht door de voorzitter van de NVDEC. Na afloop van de vergadering geeft hij aan gecharmeerd te zijn van de aanvraagformulieren van de DEC. De gehanteerde segmentering (A, B en C-deel) voegt volgens hem duidelijk iets toe aan de beraadslaging. De kleine toelichting bij de statistische onderbouwing wil hij graag

overnemen. Ook ervaart hij het zichtbaar maken van het commentaar van de proefdierdeskundigen bij de aanvragen als positief.

b. Advisering:

In 2009 werden in totaal 1090 (2008: 1065; 2007: 850; 2006: 705) aanvragen behandeld. Over 474 (2008: 971) aanvragen werd direct positief geadviseerd, al dan niet met op- of aanmerkingen. Dit gaat hierbij in veel gevallen om herhaalde of vervolgaanvragen. De commissie heeft voor de overige aanvragen 517 maal een positief advies of een voorwaardelijk positief advies uitgebracht na (soms zeer uitvoerige) bijstelling van het experiment of na aanvullende informatie van de onderzoekers of alleen voor het uitvoeren van een pilot waarna terugrapportage diende te volgen. 21 aanvragen zijn na discussie met de DEC nog aangehouden, 7 aanvragen zijn na vragen van de DEC door de onderzoekers teruggetrokken, 2 aanvragen zijn niet in behandeling genomen. Voor 3 aanvragen is een intentie tot negatief advies afgegeven. Deze worden hoogstwaarschijnlijk niet meer opnieuw aan de DEC voorgelegd. Verder zijn 10 adviezen van andere DEC's overgenomen. Dit betreft projecten die door onderzoekers van buiten Utrecht in het Utrechtse GDL wordt uitgevoerd.

In de bijlage (3) is een overzicht gegeven van alle projecten per kamer waarover advies werd uitgebracht, waarbij per advies is vermeld:

- a. het doel van de proef
- b. de duur van de proef
- c. de periode waarvoor toestemming wordt verleend
- d. het advies
- e. de eventuele voorwaarden in grote lijnen

In bijlage 4 zijn van alle nieuwe onderzoeksprojecten de lekensamenvattingen opgenomen, gegroepeerd naar de Kamer waarin ze behandeld zijn. Een nadere specificatie van het proefdiergebruik naar gebruikte diersoorten, aantallen en mate van ongerief is weergegeven in de registratie Proefdieren en Dierproeven van de Universiteit Utrecht/UMC.

c. Uitwerking twee casussen:

Casus 1: Over het trainen van nieuwe medewerkers

De DEC ontvangt regelmatig aanvragen met het verzoek om dieren in te mogen zetten om nieuwe medewerkers te trainen. Een dergelijk verzoek kan worden gehonoreerd, maar niet zonder adequate onderbouwing.

Als voorbeeld DEC 2009.I.09.070, *Het bekwamen van een intra cerebrale co-injectie techniek waarbij gebruik gemaakt wordt van meerdere tracers.*

Samenvatting aanvraag:

Het belang van deze trainingsaanvraag is dat deze tracer toedieningstechniek eerst goed geoefend dient te worden alvorens deze wordt toegepast in een dierexperiment. Van tevoren oefenen van deze techniek is essentieel voor het verlagen van de variabiliteit en het uiteindelijk welslagen van het experiment. Deze operatietechniek wordt uiteindelijk toegepast in een experimentele opzet in het kader van telencephale beïnvloeding van hersenkernen in de hypothalamus van de rat.

Eerste reactie DEC op aanvraag (fragment uit DEC-brief):

Onderwijsprotocol	: Het bekwamen van een intra cerebrale co-injectie techniek waarbij gebruik gemaakt wordt van meerdere tracers
DEC-nummer	: 2009.I.09.070
Deelvergunningsnr.	: onbekend
Advies d.d. 09-09-09	: Aangehouden
Aantal en soort	: nvt
Geldstroom	: intern
Status	: nieuw

Behandeling:

- ☒ in DEC-vergadering d.d. 9 september 2009
- ☐ na advies proefdierdeskundige
- ☐ ambtelijke afhandeling
- ☐ anders:

Advies en voorwaarde(n):

De DEC verzoekt de vergunninghouder het volgende aan de opleider voor te leggen:

De DEC is op dit moment nog niet in staat om uw aanvraag van een advies te voorzien, omdat zij geen goede afweging kan maken tussen het belang van deze training en het ongerief voor de dieren. De DEC vraagt zich af of deze know-how al bij medewerkers op de afdeling aanwezig is. Zo ja, waarom dienen er dan nieuwe medewerkers getraind te worden? Wie zijn deze medewerkers die deze techniek gaan leren (hoe lang blijven ze bijvoorbeeld aan de afdeling gebonden). Daarnaast ontbreekt een adequate onderbouwing van de aantallen dieren en is onduidelijk wie controleert of de techniek voor de medewerkers wordt beheerst. De DEC ziet graag dat u de training opzet en uitvoert in samenspraak met de proefdierdeskundige.

Reactie onderzoeker (fragment uit brief):

Naar aanleiding van uw schrijven op mijn DEC-aanvraag betreffende surplus ratten, doe ik u de volgende reactie toekomen:

De aanvraag om een aantal surplus ratten te kunnen gebruiken betreft niet een training maar meer een leertraject om de handeling met een dubbelbarrel glaspipet twee verschillende tracers in het brein van de rat toe te dienen te beheersen.

Het leertraject zal ondergetekende volgen om zodoende de techniek van het kunnen toedienen van tracers via iontophorese met behulp van een dubbelbarrel glaspipet op de afdeling te houden.

Ondergetekende beheerst al de techniek van het toedienen van één tracer met een enkelvoudige glaspipet. Echter alvorens het toedienen van zowel een retrograde tracer als anterograde tracer met een dubbelbarrel glaspipet in een experiment toe te passen, wil ik deze handeling mij eigen maken. Deze techniek wordt op dit moment door niemand van de afdeling beheerst.

Tijdens het uittesten van deze techniek vindt op een nader af te spreken leermoment een evaluatie van deze techniek plaats met de proefdierdeskundige (F.G.J. Poelma).

Het gebruik van surplus dieren wordt gestopt zodra de ondergetekende de handeling beheerst. Wanneer een toekomstige student zich deze techniek eigen wil maken, dan zal in overleg met de proefdierdeskundige en onder begeleiding van ondergetekende een training worden opgesteld.

Het goed uitvoeren van de techniek wordt vastgesteld aan de hand van de grootte van de tracer injectie en de goede locatie van de tracers in het brein van het dier. Daartoe wordt het dier direct na het uitvoeren van de iontophorese tracer toediening ge-euthanaseerd.

Hopende u hierbij voldoende te hebben geïnformeerd.

Deze reactie van de onderzoeker is besproken in de vergadering van de DEC. De proefdierdeskundige heeft bevestigd dat de onderzoeker met hem contact heeft gehad. De DEC heeft deze aanvraag van een positief advies voorzien; de vergunninghouder heeft dit advies overgenomen. Zie hieronder (ter illustratie fragment uit brief vergunninghouder aan onderzoeker).

Op 14 oktober 2009 heeft de dierexperimentencommissie (DEC) aan de raad van bestuur advies uitgebracht over uw onderwijsproject *Het bekwamen van een intra cerebrale co-injectie techniek waarbij gebruik gemaakt wordt van meerdere tracers*, DEC nummer 2009.I.09.070. De DEC is tot de conclusie gekomen dat het belang van het onderwijs opweegt tegen het ongerief voor de dieren en geeft een positief advies. Een afschrift daarvan treft u bijgevoegd aan.

De raad van bestuur is van mening dat de DEC op zorgvuldige wijze tot haar standpunt is gekomen. Conform het advies van de DEC verleen ik u daarom bij deze toestemming voor het verrichten van dierproeven in het kader van bovengenoemd onderwijsproject. Ik wijs u erop, dat u bij eventuele wijzigingen in de aard van het onderwijs - met name als het gaat om de gebruikte experimentele technieken, aantal dieren, soort dieren en dergelijke - onmiddellijk opnieuw een oordeel van de DEC dient te vragen.

Casus 2: Aaibaarheid: De hond versus de geit.

Volgens de wet zijn alle dieren gelijk. Dus strikt genomen als je voor een onderzoek 20 muizen dient in te zetten of 4 honden, lijkt de keus snel gemaakt. Of toch niet? Gaat ethiek per kilo?

In onderstaande casus lijkt de keuze van de onderzoeker voor een bepaalde diersoort gebaseerd te zijn op de aaibaarheid van het dier. Daar wilde de DEC graag wat meer over weten.

DEC 2009.III.01.002, Validatie van Groove model voor artrose in de geit.

Lekensamenvatting:

Artrose is een invaliderende gewrichtsaandoening die steeds vaker voorkomt in onze vergrijzende en steeds ouder wordende bevolking. Tot op heden is artrose niet te genezen en zal in veel gevallen leiden tot verminderde kwaliteit van leven en uiteindelijk gewrichtvervangende operaties (plaatsen van een prothese). Hiermee vormt de ziekte een toenemend sociaal economisch probleem. Omdat artrose in mensen moeilijk te onderzoeken is zijn diervormen onontbeerlijk om meer inzicht in het ontstaan en de behandeling van artrose te krijgen. Een voorwaarde van zo'n diervorm is dat het zo dicht mogelijk de humane situatie benadert om de extrapolatie van de gegevens naar de humane situatie te vergemakkelijken.

In onderhavig onderzoek willen we het bilaterale Groove model toepassen in de geit. De keuze voor een bilaterale benadering is tweeledig. Enerzijds wordt de geit vooral voor het toetsen van behandeling van kraakbeen degeneratie in orthopedisch onderzoek. Dit zijn veelal lokale behandelingen waarvoor het bilaterale model het meest geschikt is (interne controle). Daarnaast willen we een maximaal effect van de artrose inductie. Het is bekend dat een artrose inductie via voorste kruisband transectie (ACLT) maar beperkte artrose oplevert in de geit. Daarnaast hebben we in de hond laten zien dat een bilaterale artrose inductie tot een sterkere graad van artrose leidt tov van een unilaterale benadering.

Eerste reactie DEC op aanvraag:

De DEC is op dit moment nog niet in staat om uw aanvraag van een advies te voorzien en heeft de proefdierdeskundige gevraagd om zijn deskundige oordeel in deze.

De redenen hiervoor zijn divers.

U schrijft dat u uw Groove model wil transleren naar de geit. Als motivatie hiervoor voert u de aaibaarheidsfactor en kostenreductie op. Voor de DEC zijn deze argumenten an sich geen reden om uw verzoek te honoreren. Immers, om van model te veranderen heeft u ten minste 16 geiten nodig die matig ongerief zullen ondergaan. Ook is het de DEC niet duidelijk of het uw intentie is om het hondenmodel voorgoed te verlaten. Daarnaast zijn volgens de wet alle dieren gelijk. Alvorens de DEC dus een advies kan geven, dient door de proefdierdeskundige in kaart te worden gebracht wat de gevolgen zijn voor het ongerief, welzijn en huisvesting van de dieren. Honden lijken minder last te hebben van artrose (in het verleden zijn verschillende problemen gerezen bij het geiten-artroseonderzoek), geiten zijn moeilijker onder narcose te brengen, honden hebben de mogelijkheid voor uitloop naar buiten, geiten hebben dit niet etc. De DEC wil deze aspecten eerst goed door de proefdierdeskundige (in samenspraak met u) in kaart gebracht zien alvorens zij een advies afgeeft

Reactie onderzoeker op vragen van de DEC:

Geachte commissie,

Dank voor het beoordelen van onze aanvraag 'Validatie van Groove model voor artrose in de geit' DEC protocol nummer 2009.III.01.002. Gaarne willen wij de door de commissie naar voren gebrachte opmerkingen en vragen toelichten en beantwoorden.

- In de eerste plaats willen we voorop stellen dat de door ons voorgestelde translatie van het Groove model naar de geit niet ter vervanging van het Groove model in de hond is. Het Groove model in de hond blijft voor ons een goed gevalideerd model dat in de toekomst gebruikt zal blijven voor onderzoek naar de ontwikkeling en de behandeling van artrose in vivo.
We zijn op dit moment bezig met het ontwikkelen van een ex vivo/in vitro model (een bio-mechan-reactor voor het hele gewricht; zie ook DEC aanvraag 2008.III.11.111). Het voordeel van dit ex vivo/ in vitro model is dat dieren niet worden bloot gesteld aan behandelstrategieën in vivo. We willen de artrose wel in vivo ontwikkelen om een zo realistisch mogelijk model te hebben. Uiteindelijk zal als het model ontwikkeld is behandelingsstrategieën in grotere aantallen dan in vivo mogelijk is worden geëvalueerd, met veel meer mogelijkheden voor behandeling en analyse. We besparen dus geen dieren maar wel de duur van het ongerief (per dier).
We begrijpen dat de commissie aaibaarheidsfactor en kosten formeel niet als argument kan zien. Met de proefdierdeskundige (vrijdag 13-02-2009, Harry Blom) is besproken dat, hoewel dit formeel geen argument is, dit voor de 'buitenwereld' wel een (maatschappelijk) issue is. Honden hebben toch een iets andere positie dan herkauwers. Gezien het toekomstbeeld hebben wij gemeend de aaibaarheids factor en de kosten wel mee te wegen en willen wij graag eerst evalueren of de geit een goed ex vivo alternatief is. Voorwaarde daarbij is dat het Groove model te transleren is van de hond naar de geit.
- In overleg met de proefdierdeskundige hebben we daarnaast de gevolgen voor ongerief, welzijn, en huisvesting besproken:
 - 1) Er worden geen grote problemen verwacht met betrekking tot de artrose inductie volgens het Groove protocol en het ongerief zal gelijk zijn aan die van de hond. Het model is niet te vergelijken met de behandelingstechniek door de orthopedie in het verleden toegepast.
 - 2) Gezien de korte duur van de OK bij de inductie van artrose en de expertise die zowel op het GDL als diergeneeskunde aanwezig is worden er ook geen problemen verwacht m.b.t. narcose. Ook hier is een vergelijkbaar ongerief te verwachten t.o.v. de hond.
 - 3) Er zijn plannen om de geiten elders op de faculteit te gaan huisvesten waarbij de geiten een grotere uitloop zullen hebben. Op dit moment vindt er overleg plaats met de betrokken om dit te realiseren. Wij juichen dit alleen maar toe en zullen dit ook zeker implementeren in onze experimenten wanneer gerealiseerd.

Wij hopen dat met deze antwoorden de commissie tevreden is en de aanvraag goedgekeurd kan worden.
Mede namens de betrokken onderzoekers.

De DEC heeft naar aanleiding van deze reactie een positief advies afgegeven aan de vergunninghouder. Zie fragment hieronder.

Advies en voorwaarde(n):

Op grond van bovenstaande komt de commissie tot het oordeel dat de haar voorgelegde dierexperimenten ethisch toelaatbaar zijn en formuleert zij het volgende advies:

- ☒ Positief
- ☐ Intentie tot positief advies *[eventueel met opmerking erbij, ambtelijke afhandeling mogelijk]*
- ☐ Aangehouden *[eventueel met opmerking erbij, ambtelijke afhandeling mogelijk]*
- ☐ Negatief

De DEC verzoekt de vergunninghouder het volgende aan de onderzoeker voor te leggen:

De DEC dankt u voor uw heldere toelichting. Zij erkent nu dat het belang van dit onderzoek opweegt tegen het ongerief voor de dieren en geeft een positief advies af voor het gebruik van 16 geiten. Het is vooral uw mededeling dat de geiten in de toekomst zeer waarschijnlijk een grotere uitloop zullen krijgen, dat voor de DEC de doorslag heeft gegeven om akkoord te gaan met uw verzoek om naast uw honden Groove model ook een geiten Groove model te mogen gebruiken voor uw onderzoek.

Samenstelling DEC-ABC

Voorwaarden conform WoD:

- Minimaal 7 leden (voorzitter, 4 deskundigheden);
- Tenminste 2 van de 7 leden van de DEC-ABC zijn noch door opdracht of last aan het UMC Utrecht dan wel de UU verbonden;
- Tenminste twee leden zijn niet betrokken bij dierproeven.

Kamer 1: Hersenen en Gedrag, Beeldvorming, GGO's (7 leden)

- lid, Ethische Toetsing, niet gebonden
- lid, Alternatieven/Bescherming, niet gebonden
- lid, Dierproeven/Bescherming, niet gebonden **
- lid, Dierproeven, vice-voorzitter, gebonden
- studentlid, Inhoudsdeskundige dierproeven onderwijs
- lid, Inhoudsdeskundige, gebonden
- Voorzitter, inhoudsdeskundige, niet gebonden

Kamer 2: Hart/Longen, Vaten, Immunologie & Infectie (7 leden)

- lid, Ethische Toetsing, niet gebonden
- lid, Alternatieven, niet gebonden
- lid, Dierproeven/Bescherming, gebonden
- lid, Dierproeven, vice-voorzitter, gebonden
- studentlid, Inhoudsdeskundige dierproeven Onderwijs UMC, gebonden
- lid, Inhoudsdeskundige, gebonden
- Voorzitter, inhoudsdeskundige, niet gebonden

Kamer 3: Experimentele Oncologie, Endocrinologie en Voortplanting, Orthopedie, Heelkunde, Anesthesie, GDL-bedrijfsvoering, IRAS aanvragen (7 leden)

- lid, Ethische Toetsing, niet gebonden
- lid, Alternatieven, niet gebonden**
- lid, * Alternatieven/Dierproeven, gebonden
- lid, Dierproeven/Bescherming, gebonden
- lid, Dierproeven, vice-voorzitter, gebonden
- studentlid, Inhoudsdeskundige Dierproeven Onderwijs DGK, gebonden
- Voorzitter, inhoudsdeskundige, niet gebonden

* Voor alle kamers tevens deskundige/adviseur voor toxicologie van onbekende/niet geregistreerde stoffen.

** Tevens optredend als deskundige op het gebied van de biostatistiek

REGLEMENT DIEREXPERIMENTENCOMMISSIE
Academisch Biomedisch Centrum
Utrecht

De Raad van Bestuur van het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMC Utrecht),
gezien het advies van de Centrale Commissie Dierproeven d.d. 20 januari 1997,
gelet op art. 18a Wet op de dierproeven, hierna te noemen 'de wet',

en

Het College van Bestuur van de Universiteit Utrecht (UU),
gezien het advies van de Centrale Commissie Dierproeven d.d. 20 januari 1997,
gelet op art. 18a Wet op de dierproeven, hierna te noemen 'de wet',

besluiten een Dierexperimentencommissie Academisch Biomedisch Centrum, hierna te
noemen DEC-ABC, in te stellen, welke zal worden geregeerd door het volgende
reglement:

artikel 1 - taak

1. De DEC-ABC heeft tot taak advies uit te brengen over alle voorgenomen dierproeven door medewerkers van de faculteit Diergeneeskunde, de faculteit Bètawetenschappen en het UMC Utrecht.
2. De DEC-ABC is bevoegd op verzoek van andere vergunninghouders advies uit te brengen over door hen voorgenomen dierproeven. Het adviseren aan andere vergunninghouders, dus: van buiten de UU of het UMC Utrecht, zal in beginsel op kostprijsbasis geschieden.

artikel 2 - samenstelling

1. De DEC-ABC bestaat uit drie kamers. Elke kamer bestaat uit:
 - a. een voorzitter, tevens lid, niet in dienst van de UU of het UMC Utrecht noch door opdracht of last aan de UU of het UMC Utrecht gebonden en tevens niet in dienst van andere vergunninghouders waaraan de DEC advies uitbrengt;
 - b. tenminste zeven leden waarbij het bepaalde onder punt 2 van toepassing is. Daarbij geldt tevens dat voor tenminste twee van deze zeven leden het bepaalde onder a van toepassing is. Dit betekent dat tenminste drie leden van de DEC-kamer, waaronder de voorzitter, niet in een arbeidsverhouding tot de vergunninghouder staan aan wie advies wordt uitgebracht.
2. Van iedere kamer van de DEC-ABC maken in een evenredige getalsverhouding deel uit deskundigen op het gebied van:
 - dierproeven,
 - alternatieven voor dierproeven,
 - proefdieren en hun bescherming,
 - ethische toetsing,

- Een lid kan meerdere deskundigheden in zich verenigen. Daarnaast nemen een aantal inhoudsdeskundigen zitting in de DEC, passend bij het aandachtgebied van de desbetreffende kamer. Elke kamer kent ook één of meerdere studentleden.
3. Tenminste twee van de leden zijn niet betrokken bij dierproeven.
 4. Een proefdierdeskundige neemt als adviseur deel aan de beraadslagingen van de DEC, maar heeft geen stemrecht.

artikel 3 - benoeming

1. De voorzitter en leden van de DEC-ABC worden in functie benoemd na overleg met het College van Bestuur van de UU en de Raad van Bestuur van het UMC Utrecht, door de voorzitter van het Academisch Biomedisch Centrum, gehoord de decanen van de faculteit Diergeneeskunde, de faculteit Bètawetenschappen en het UMC Utrecht.
3. Een benoeming geschiedt voor de periode van 3 jaar. Herbenoeming is mogelijk.
4. De leden van de DEC-ABC, die niet in dienst zijn van de UU of het UMC Utrecht, ontvangen een nader vast te stellen tegemoetkoming voor hun werkzaamheden.

artikel 4 - grondslag toetsing dierproeven

1. De DEC geeft in haar advies over een voorgenomen proef een oordeel over de afweging van het ongerief voor de proefdieren tegen het met de proef te dienen maatschappelijk en/of wetenschappelijk belang. Deze beoordeling wordt gedaan aan de hand van een onderzoeksplan, dat tevoren wetenschappelijk moet zijn goedgekeurd.
2. De DEC toetst elke voorgenomen dierproef aan de hand van het desbetreffende onderzoeksplan met inachtneming van het bepaalde in de wet:
 - a. inzake het doel van de proef (art. 2, tweede en derde lid);
 - b. inzake de bepaling van de wijze van uitvoering van de proef (art. 9);
 - c. inzake alternatieven voor de proef, waaronder begrepen uitvoering van de proef met minder proefdieren en/of minder ongerief voor de proefdieren (art. 10);
 - d. inzake zeer ernstig ongerief voor de proefdieren (art. 10b);
 - e. inzake de herkomst van de proefdieren (art. 11);
 - f. inzake de verzorging en behandeling van de proefdieren (art. 12);
 - g. inzake het beperken van het ongerief voor de proefdieren (art. 13).

artikel 5 - vorm en motivering van advies

1. Het advies over een voorgenomen dierproef wordt schriftelijk uitgebracht aan de vergunninghouder, met een afschrift aan de verantwoordelijk onderzoeker.
2. Een negatief advies wordt met redenen omkleed. Een negatief advies betekent een verbod tot uitvoering van de proef in kwestie, tenzij de Centrale Commissie Dierproeven - als 'beroepsinstantie' - een positief oordeel geeft.

artikel 6 - bijzondere adviezen

1. Indien bij een dierproef biotechnologische handelingen als bedoeld in art. 66 Gezondheids- en welzijnswet voor dieren zijn voorzien, brengt de DEC uitsluitend advies uit nadat haar is gebleken dat de daarvoor vereiste vergunning door de Minister van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij is verleend.
2. De DEC is bevoegd de Raad van Bestuur of het College van Bestuur, alsmede onderzoekers en andere direct bij dierproeven betrokkenen binnen het UMC Utrecht of de UU gevraagd en ongevraagd te adviseren over ontwikkelingen op het gebied van dierproeven en dierexperimenteel onderzoek. Zij stimuleert daarbij het streven naar Vervanging, Vermindering en Verfijning van dierproeven.
3. De DEC is bevoegd andere vergunninghouders, aan wie zij regelmatig advies uitbrengt over voorgenomen dierproeven, desgevraagd te adviseren over ontwikkelingen op het gebied van dierproeven en dierexperimenteel onderzoek.

artikel 7 - werkwijze

1. De DEC stelt haar adviezen vast in een vergadering waarin tenminste de helft van de leden plus één lid aanwezig zijn.
2. Aan de opstelling van het advies over een bepaalde voorgenomen proef wordt niet deelgenomen door de leden die betrokken zijn bij het verrichten van die proef.
3. De DEC neemt bij haar afwegingen de ethische en proefdierkundige criteria aangaande dierproeven in acht en gaat expliciet na of de mogelijkheid van alternatieve methoden is onderzocht. Daarnaast dienen de door de VWA uitgegeven richtlijnen en "Codes of Practice" als uitgangspunt bij de toetsing.
4. De DEC streeft steeds naar besluitvorming via consensus en de inbreng van alle deskundigheden hierbij. Een advies kan alleen worden uitgebracht wanneer dit wordt gesteund door meer dan de helft van het aantal DEC-leden. Een minderheidsstandpunt wordt in het advies vermeld, indien één van de leden daar prijs op stelt.
5. Alvorens een negatief advies uit te brengen over een voorgenomen dierproef, hoort de DEC de desbetreffende onderzoeker.
6. De DEC geeft een positief advies af voor de duur van een jaar.
7. De DEC vergadert niet in het openbaar.
8. De proefdierdeskundige van de Universiteit Utrecht/UMC Utrecht neemt deel aan de vergaderingen van de DEC als adviseur, maar heeft geen stemrecht.

artikel 8 – bijzondere regelingen

De DEC heeft drie nadere regelingen getroffen:

1. Procedure beoordeling onderwijsaanvragen:
De DEC-onderwijsaanvragen worden in de regel op eenzelfde manier behandeld door de DEC als onderzoeksaanvragen, tenzij het ongerief voor de dieren niet hoger is dan gering tot matig ongerief.

Voor deze aanvragen geldt dat:

- i. Het DEC-advies zal worden afgegeven voor de duur van 3 jaar onder de voorwaarde dat elke 12 maanden aan de DEC wordt gerapporteerd
 - a. of zich tijdens het onderwijs nog bijzonderheden hebben voorgedaan m.b.t de dierexperimenten,
 - b. of er nog wijzigingen in het protocol worden doorgevoerd
 - c. hoeveel dieren er nodig zijn voor de komende 12 maanden. Dit aantal dient goed te worden onderbouwd;
- ii. Indien een wijziging van het protocol leidt tot een verhoging van het ongerief voor de dieren, er een reguliere DEC-aanvraag ingeleverd dient te worden.
- iii. Bij verstrijken van de goedkeuringstermijn van 3 jaar een volledige nieuwe aanvraag ingediend zal worden.

2. Procedure aanvragen voor onderzoek met algemeen karakter.

Aanvragen voor onderzoek, dat gebruik maakt van routinematige handelingen, zoals bij immunisatieprocedures of bij gebruik van beeldvormende technieken worden op eenzelfde wijze en onder dezelfde voorwaarde behandeld als onderwijsaanvragen, zoals genoemd in artikel 8, punt 1.

3. Procedure tussentijdse kleine aanpassingen DEC-protocol. Voor deze aanpassing geldt dat deze door de proefdierdeskundigen kunnen worden afgehandeld en dat de volgende criteria hierbij van toepassing zijn:

- i. De aanpassing in de procedure mag niet leiden tot een verhoging van het ongerief.
- ii. De dierproef mag hooguit matig ongerief voor de dieren betekenen.
- iii. Indien de aanpassing extra dieren betreft, dient dit zich te beperken tot maximaal 20 % van het eerder door de DEC toegewezen aantal dieren met een maximum van 10 dieren.
- iv. Indien de aanpassing een uitbreiding van de looptijd van het positief advies betreft, dient deze zich te beperken tot hooguit drie maanden.
- v. In alle gevallen geldt dat een verzoek voor een aanpassing schriftelijk moet worden ingediend, eventueel nadat vooraf mondeling is overlegd. Het verzoek moet voorts goed zijn beargumenteerd.
- vi. De aanpassing wordt toegevoegd aan de desbetreffende aanvraag.

artikel 9 - informatie en geheimhouding

1. De DEC is bevoegd van ieder persoon binnen het UMC Utrecht of de Universiteit Utrecht de informatie en medewerking te verlangen die zij behoeft voor de uitvoering van haar taak.
2. De leden van de DEC zijn verplicht tot geheimhouding van al hetgeen hun uit hoofde van hun hoedanigheid bekend is geworden, voorzover zij niet tot mededeling bevoegd of verplicht zijn voor de vervulling van hun taak.

artikel 10 - verslag

De DEC-ABC brengt jaarlijks voor 1 april een verslag uit van haar werkzaamheden in het afgelopen jaar aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, en zenden een afschrift daarvan aan de Raad van Bestuur van het UMC Utrecht en het College van Bestuur van de Universiteit Utrecht.

artikel 11 - ondersteuning

De DEC wordt bijgestaan door een ambtelijk secretaris, aangewezen door de voorzitter van het Academisch Biomedisch Centrum, en wordt ondersteund door een secretaresse.

o - o - o - o - o

Utrecht, oktober 2007

2007.107.090 (was 2009.1.01.008)	32	1 februari 2010	1 februari 2010	profieladvies voor kleine wijziging	1
2007.107.093/vervolg1	27	1 juni 2011	1 februari 2010	postief advies	1
2007.107.093/vervolg1	27	1 juni 2011	1 februari 2010	postief advies voor wijzigingen	1
2007.107.098/vervolg1	25	1 juni 2010	1 februari 2010	intende postief ambtelijk afhandelen	1
2007.107.098/vervolg1	25	1 juni 2010	1 februari 2010		
2007.109.105/vervolg2	33	31 maart 2010	1 april 2010	postief advies met vraag	1
2007.109.105/vervolg5	37	1 december 2009	1 december 2009	postief advies	1
2007.109.105/vervolg6	37	1 december 2009	1 december 2009	postief advies	1
2007.109.108/vervolg4	32		1 juli 2009	postief advies	1
2007.109.108/vervolg4	32		1 juli 2009	postief advies	1
2007.109.108/vervolg8	32		1 juli 2009	postief advies	1
2007.109.108/vervolg8	32		1 juli 2009	postief advies	1
2007.109.108/vervolg8	32		1 juli 2009	postief advies voor wijziging	1
2007.109.108/vervolg9	32		1 februari 2010	postief advies voor wijziging	1
2007.109.108/vervolg10	32	1 maart 2010	1 maart 2010	postief advies voor wijziging	1
2007.109.108/vervolg11	32			postief advies	1
2007.109.108/vervolg11	32			postief advies voor wijziging	1
2007.109.108/vervolg11	32			postief advies voor wijziging	1
2007.109.108/vervolg11	32			postief advies voor wijziging	1
2007.109.108/vervolg11	32	1 april 2010	1 april 2010	postief advies voor wijziging	1
2007.109.108/vervolg12	32	1 februari 2010	1 februari 2010	aanhouden	1
2007.109.108/vervolg12	32	1 februari 2010	1 februari 2010	postief advies	1
2007.109.108/vervolg12	32	1 februari 2010	1 februari 2010	postief advies voor wijziging	1
2007.109.108/vervolg13	32	20 februari 2010	1 maart 2010	postief advies met vragen	1
2007.109.108/vervolg13	32	20 februari 2010	1 maart 2010		1
2007.109.108/vervolg13	32	20 februari 2010	1 maart 2010	postief advies voor wijziging	1
2007.109.108/vervolg13	32	20 februari 2010	1 maart 2010	postief advies voor wijziging	1
2007.109.108/vervolg13	32	20 februari 2010	1 maart 2010	postief advies voor wijziging	1
2007.109.108/vervolg13	32	20 februari 2010	1 maart 2010	postief advies voor wijziging	1
2007.109.108/vervolg13	32	20 februari 2010	1 maart 2010	postief advies voor wijziging	1
2007.109.108/vervolg14	32	1 februari 2010	1 maart 2010	postief advies met vragen	1
2007.109.108/vervolg14	32	1 februari 2010	1 maart 2010	postief advies reeds gegeven	1
2007.109.108/vervolg14	32	1 februari 2010	1 maart 2010	postief advies voor wijziging	1
2007.109.10	33	Onbekend	1 maart 2010	postief advies	1
2007.109.10	33	Onbekend	1 maart 2010	postief advies	1
2007.10.13/vervolg1	23	31 januari 2010	1 februari 2010	postief advies	1
2007.10.13/vervolg1	23	31 januari 2010	1 februari 2010	postief advies reeds gegeven	1
2007.111.121	37	1 december 2012	1 april 2010	postief advies	1
2007.111.125	32	onbekend	20 maart 2009	postief advies	1
2007.111.125	32	21 maart 2010	1 maart 2010	postief advies	1

[illegible]

2008.107.055	positief advies voor wijziging	3	1 september 2009	1 september 2009	proefdeskundige	bevoegen groep met verlengde behandeling met EPO tot dag 14.						1
2008.107.055	positief advies voor wijziging	3	1 september 2009	1 december 2009	proefdeskundige	Verlenging loopijd onderzoek met 3 maanden						1
2008.107.055	positief advies voor wijziging	3	1 september 2009	1 december 2009	proefdeskundige	Verzoek om 12 extra ritten						1
2008.107.055	positief advies voor wijziging	3	1 september 2009	1 december 2009	proefdeskundige	Verzoek om een diemarts toe te voegen. Verzoek andere euthanasiemethode toe te passen						1
2008.108.056.versl2	positief advies	35	31 december 2008	1 maart 2010	proefdeskundige	11 februari 2009						1
2008.108.056.versl3	interne positief, ambtelijk afhandelen	35	31 december 2008			11 maart 2009	6-dien aanpassen huisvesting					1
2008.108.056.versl3	positief advies	35	31 december 2009	1 april 2010	proefdeskundige	11 maart 2009						1
2008.108.056.versl3	positief advies voor wijziging	35	31 december 2009	1 april 2010	proefdeskundige	11 maart 2009	Bloedafname onder terminale anaesthesie					1
2008.108.056.versl3	positief advies voor wijziging	35	31 december 2009	1 april 2010	proefdeskundige	Verzoek aanpassing anesthesieprotocol en dieren ind. te huisvesten						1
2008.108.056.versl3	positief advies voor wijziging	35	31 december 2009	1 april 2010	proefdeskundige	Verzoek om de eerste 6 dieren uit de 16 batch 1 week langer te mogen laten leven						1
2008.108.056.versl4	positief advies	35	31 december 2009	1 mei 2010	proefdeskundige	8 april 2009						1
2008.108.057	positief advies	52		1 oktober 2009	proefdeskundige	4 extra injecties						1
2008.108.057	positief advies voor wijziging	52		1 januari 2010	proefdeskundige	2 extra stoffen bepalen en verzoek tot verlenging 3 maanden						1
2008.108.058.versl1	aanhouden	11	1 februari 2010				Onderbouwing aantallen en soorten dieren					1
2008.108.058.versl1	continuering aanhouden	11	1 februari 2010									1
2008.108.058.versl1	positief advies	11	1 februari 2010	1 april 2010		11 maart 2009						1
2008.109.059	positief advies	32	1 november 2009	1 november 2009								1
2008.109.061	positief advies voor wijziging	32	1 november 2009	1 februari 2010	proefdeskundige	Verzoek om 4 extra starts testen uit te voeren en verzoek om verlenging met 3 maanden						1
2008.109.062	positief advies voor wijziging			1 februari 2010	proefdeskundige	nieuwe wijziging						1
2008.109.065	positief advies voor wijziging				proefdeskundige	bevoeging spijziemodul 2 dieren						1
2008.109.065	positief advies voor wijziging				proefdeskundige	1 extra MRI scan binnen 1 week na de operatie						1
2008.109.065	positief advies voor wijziging				proefdeskundige	verlenging met 3 mnd tot 1 maart 2010						1
2008.111.068	positief advies	32		1 januari 2010	proefdeskundige	solitaire huisvesting agressieve muizen						1
2008.111.069	positief advies voor wijziging	32		1 mei 2010	proefdeskundige	verlenging tot 1 maart 2010						1
2008.111.070	positief advies	37		1 januari 2010	proefdeskundige							1
2008.111.070	positief advies voor wijziging	37		1 januari 2010	proefdeskundige	Verzoek om 1 extra open veld test en 2 extra s.c. injecties						1
2008.111.071	positief advies	33	1 januari 2010	1 januari 2010		3 december 2008						1
2008.111.071	positief advies voor wijziging	33	1 januari 2010	1 januari 2010	proefdeskundige	Verzoek 10 extra dieren						1
2008.111.071	positief advies met vragen	33	Onbekend	1 januari 2011		2 december 2009	1. A.B. niet bekend art. 9. 2. Welke liganden gaat u bedienen, en waarom?					1
2008.111.071	positief advies voor wijziging	33	Onbekend	1 april 2010	proefdeskundige	Verlenging met 3 maanden en verzoek om een aantal extra injecties via een i.p.-cannule te geven						1
2009.101.001	Aanhouden	37	1 februari 2010			14 januari 2009	diverse vragen over opzet onderzoek					1
2009.101.001	interne positief, ambtelijk afhandelen	37	1 februari 2010			11 februari 2009	Onderbouwing aantallen dieren					1
2009.101.001	positief advies	37	1 februari 2010	1 maart 2010		23 februari 2009						1
2009.101.002	Aanhouden	32	1 februari 2010				welke componenten moedermelk worden onderzocht? Waarom geen gebruik restende dieren?					1
2009.101.002	positief advies	32	1 februari 2010	1 maart 2010		11 februari 2009						1
2009.101.003	interne positief, ambtelijk afhandelen	32	1 januari 2010			14 januari 2009	Aanpassen leknaamgeving en onderbouwing aantallen dieren					1
2009.101.003	positief advies	32	1 januari 2010	1 maart 2010		ambtelijk afhandeling						1
2009.101.004	positief advies voor C1, interne voor C2 t/m C4, ambtelijk	32	1 februari 2010	1 februari 2010		14 januari 2009	Na pilot leugensproef, aanpassing leknaamgeving, aantal dieren/onderbouwing					1
2009.101.004	positief advies C2 t/m4	32	1 februari 2010	1 februari 2010								1

2009.105.026	postief advies met vraag	32	1 mei 2010	1 juni 2010	13 mei 2009	art 14 waarschuwen bij het in paring zetten (ongefief voor vrouwfles)					1
2009.105.027	postief advies met vragen	37	1 april 2009	1 juni 2010	13 mei 2009	voor 1 juni contact en 14 m.b.t. vergunning voor 1 juli media DEC met ongeveinschuldiging					1
2009.105.027	postief advies	37	1 april 2009	1 juni 2010	13 mei 2009						
2009.105.027	postief advies	37	1 april 2009	1 juni 2010	8 juli 2009	voldaan aan vragen					1
2009.105.028	Postief advies			1 juni 2010	enkele afhandeling	Oversname postief advies van de DEC van de Universiteit van Amsterdam d.d. 19-7-2007					1
2009.105.028	Postief advies voor kleine wijziging			1 juni 2010	prodiendeskundige	Verzoek om 14 caveolin knock-out muizen te gebruiken (pr 14 wt muizen)					1
2009.105.029	Postief advies met vraag	37	1 mei 2010	1 juli 2010	10 juni 2009	waaron wordt gekozen voor muizen van 8-8 weken oud? (inlinder verz. 4-11)					1
2009.105.030	postief advies	32	1 juni 2010	1 juli 2010	10 juni 2009						1
2009.105.031	postief advies	32	1 augustus 2009	1 juli 2010	10 juni 2009						1
2009.105.031	Postief advies voor kleine wijziging	32	1 augustus 2009	1 juli 2010	prodiendeskundige	verzoek om muizen 72 uur in de thuisdood te huisvesten					1
2009.105.032	postief advies met verzoek	32	1 juli 2010	1 juli 2010	10 juni 2009	Vragen met verzoek tot beantwoording voor 1 augustus 2009, m.b.t. onderdelen C1, C2 en C3					1
2009.105.032	postief advies	32	1 juli 2010	1 juli 2010	10 juni 2009	voldaan					1
2009.105.033	interne postief, antideik	31	1 juli 2010	1 juli 2010	10 juni 2009	waaron belasting model kiezen, B8: aantal dieren naar bereiden, wijziging ongeveinschuldiging					1
2009.105.033	postief advies	31	1 juli 2010	1 juli 2010	10 juni 2009						1
2009.105.033	postief advies voor wijziging	31	1 juli 2010	1 juli 2010	prodiendeskundige	misseling medewerkers					1
2009.105.033	postief advies voor wijziging	31	1 juli 2010	1 juli 2010	prodiendeskundige	benoeding W.M. als art 12 afdrasterstudent aan deelname DEProject					1
2009.105.034	postief advies met vragen	35	30 september 2009	1 juli 2010	10 juni 2009	Herschrijven maatschappelijk belang, berekening, read-out parameters, C-2 en C-4, gering org.					1
2009.105.034	postief advies reeds gegeven	35	30 september 2009		9 september 2009	beantwoording vragen					
2009.105.035	postief advies met opmerkingen	35	31 december 2009	1 juli 2010	10 juni 2009	lekenamenstelling aanpassen liet van de studies C. 3a. 3. Inschrijven als gering tot matig					1
2009.105.035	postief advies reeds gegeven	35	31 december 2009	1 juli 2010	2 december 2009	beantwoording vragen					1
2009.105.035	postief advies voor wijziging	35	31 december 2009	1 juli 2010	prodiendeskundige	andere methodes van euthanasie. Geen brief nodig.					1
2009.105.035	postief advies voor wijziging	35	31 december 2009	1 juli 2010	prodiendeskundige	weiden een verzoek tot toepassen van een andere euthanasie, geen brief nodig					1
2009.105.036	postief advies	37	1 juli 2010	1 juli 2010	10 juni 2009						1
2009.106.037	postief advies met opmerkingen	32		1 augustus 2010	8 juli 2009	1. art 8 onderz. 2. lekenamen. 3. lijke humane eindpunten 4. alle farmaca van 2a ook bij 2b.					1
2009.106.037	postief advies met opmerkingen	32		1 augustus 2010	14 oktober 2009	beantwoording vragen					1
2009.106.037	Postief advies voor kleine wijziging	32		1 augustus 2010	prodiendeskundige	benoegen van een medewerker					1
2009.106.037	postief advies reeds gegeven	32		1 augustus 2010	14 oktober 2009	Beantwoording vragen					1
2009.106.038	Interne postief advies, ambtelijke afhandeling	37			8 juli 2009	1. Gaat u ook reprimalemaal aanbieden? 2. deel B8, onderbouwing aantal dieren (dv. opmerk)					1
2009.106.038	postief advies met opmerking	37	30 juli 2010	1 oktober 2010	ambtelijk secretariaat	prodiendeskundige waarschuwen voor aanvang proeven					1
2009.106.039	Postief advies met opmerkingen	32		1 augustus 2010	8 juli 2009	1. deel a, punt 6 vop helderder opschrijven 2. deel a, 6. aanpassen lekenamenstelling verzoek					1
2009.106.039	Postief advies voor kleine wijziging	32		1 augustus 2010	prodiendeskundige	verzoek om een zelf via orde garage te te dienen					1
2009.106.039	Postief advies reeds gegeven	32		1 augustus 2010	14 oktober 2010	reactie op vragen					1
2009.106.040	Postief advies met opmerkingen	32	15 juli 2010	1 augustus 2010	8 juli 2009	vragen: hussv, effect van d-Aminelamine, carprolen halfwaardetijd, dosering CRF					1
2009.106.040	Postief advies met opmerkingen	32	15 juli 2010	1 augustus 2010	13 januari 2010	Beantwoording vragen naar reminder					1
2009.106.041	Postief advies met opmerkingen	37		1 augustus 2010	8 juli 2009	Freezing-model introduceert aspect leen en gehugen. Interpretatieprobleem					1
2009.106.041	postief advies reeds gegeven	37		1 augustus 2010	2 december 2009	beantwoording vragen					1
2009.106.041	postief advies voor wijziging	37		1 augustus 2010	prodiendeskundige	verzoek om 2 extra ritten om nieuw cement uit te testen om electrodes beter te fixeren					1
2009.106.041	postief advies voor wijziging	37		1 augustus 2010	prodiendeskundige	andere kookwijzing en verzoek om ipv strak zittend jasje een nekluus toe te passen					1
2009.106.042	Postief advies met opmerkingen	32	15 juli 2009	1 augustus 2010	8 juli 2009	grag de puz in cohorten weghalen					1
2009.106.044	Postief advies tot 18/2010	32	1 juni 2010	1 augustus 2010	9 juli 2009						1

2009.08.045	Posterief advies	35	1 augustus 2010	1 augustus 2010	8 juli 2009					1
2009.08.045	posterief advies voor wijziging	35	1 augustus 2010	1 augustus 2010	profdiertesekundijge	bevoegen 2 studenten aan DECprobood				1
2009.08.046	posterief advies	35	1 augustus 2010	1 augustus 2010	8 juli 2009					1
2009.08.047	Intentie posterief advies, ambtelijke afhandeling	35	17 juli 2010	17 juli 2010	8 juli 2009	onderbouwning aantal dieren				1
2009.08.047	posterief advies	35	17 juli 2010	17 juli 2010	ambtelijke afhandeling					1
2009.08.047	posterief advies voor wijziging	35	17 juli 2010	17 juli 2010	profdiertesekundijge	bevoegen van studente aan DECprobood				1
2009.08.048	Intentie posterief advies, ambtelijke afhandeling	32			8 juli 2009	koortconclussies 5 - 30 min? Onderbouwning aantal dieren, verzoek om leugrupp.				1
2009.08.048	Posterief advies	32			8 juli 2009	voldean				1
2009.08.048	Posterief advies voor kleine wijziging	32			1 augustus 2010	profdiertesekundijge	verzoek uitvoeren pilot met minder ongetief			1
2009.08.048	Posterief advies voor kleine wijziging	32			1 augustus 2010	profdiertesekundijge	andere anesthetiemethoden, hogere doseringen i. l. b. en i. l. b. antipogist, 16 extra muizen.			1
2009.08.049	Posterief advies met opmerkingen	24			1 augustus 2010	8 juli 2009	vragen. 1. art. 9 bevoegdheid, 2. c3a. Dieren kunnen niet bij inschalling gering/renider 4-11			1
2009.08.050	Posterief advies met opmerkingen	32			1 augustus 2010	8 juli 2009	o.e. Waaron penobabital Koortconclussies max. 30 min. verschil met vorige aanvraag?			1
2009.08.050	Posterief advies met opmerkingen	32			1 augustus 2010	8 juli 2009	beantwoording vragen			1
2009.08.050	posterief advies reeds gegeven	32			1 augustus 2010	14 oktober 2009	beantwoording vragen			1
2009.08.051	Intentie posterief advies, ambtelijke afhandeling	32				8 juli 2009	Wat is de meerwaarde van de herhaling van de proef?			1
2009.08.051	Posterief advies	32			1 augustus 2010	10 juli 2009	Pos. Na beoedelen antwoorden			1
2009.08.051	Posterief advies reeds gegeven	32			1 augustus 2010	12 augustus 2009	Ten onrechte weer behandeld n. verg. 128 > DEC nr 2009.08.053 ook vervallen.			1
2009.08.052	Posterief advies met voorwaarde	31	1 augustus 2010	1 september 2010	12 augustus 2009	Na eerste proef en tegelijke proef contact profdiertesekundijge				1
2009.08.054	Posterief advies met opmerking	32	1 augustus 2010	1 september 2010	12 augustus 2009	OC4 scores ontbreken door niet gebruik maken van lijst humane eindpunten				1
2009.08.054	posterief advies reeds gegeven	32	1 augustus 2010	1 september 2010	9 september 2009	beantwoording vragen				1
2009.08.054	posterief advies voor wijziging	32	1 augustus 2010	1 september 2010	profdiertesekundijge	bevoegen van een medevertike, goedkeuring per e-mail 22-09-09				1
2009.08.055	aangehouden	32	1 september 2010		12 augustus 2009	Oplösing huisvesting, 2. In C-deel hoveel moderatieren, 3. Recente publicaties bekend?				1
2009.08.055	posterief advies	32	1 september 2010	1 oktober 2010	9 september 2009	Beantwoording vragen				1
2009.08.056	posterief advies met opmerkingen	32	1 juli 2010	1 september 2010	12 augustus 2009	Diversen lekensam. Verenvoudigen, aantallen dieren, literatuurgegevens?				1
2009.08.056	posterief advies reeds gegeven	32	1 juli 2010	1 september 2010	12 augustus 2009	Beantwoording vragen nav remider				1
2009.08.056	posterief advies voor wijziging	32	1 juli 2010		profdiertesekundijge	verzoek om aangepast anesthetieprotocol en om dieren indiv. Te mogen huisvesten				1
2009.08.057	Posterief advies met opmerkingen	32	31 augustus 2014	1 september 2010	12 augustus 2009	o.e. term talcut vervingen door initale				1
2009.08.057	Posterief advies reeds gegeven	32	31 augustus 2014	1 september 2010	ambtelijk secretariaat	antwoord dmv brief na remider ontvangen op 10-11				1
2009.08.058	Posterief advies	32	1 september 2010	1 augustus 2010	12 augustus 2009					1
2009.08.059	Posterief advies met opmerkingen	32	1 september 2010	1 september 2010	12 augustus 2009	Beantwoording vragen				1
2009.08.059	posterief advies reeds gegeven	32	1 september 2010	1 september 2010	12 augustus 2009	1. A. lekensam. aanpassen, 2. combineren gedragstesten en neurofysiologie?				1
2009.08.060	Posterief advies met opmerkingen	32	1 september 2010	1 september 2010	12 augustus 2009	1. BB. dleeg, 2. waarom euthanasie, 3. C3a3 geslacht hetzelfde?/remider verstaad 11-11				1
2009.08.060	posterief advies reeds gegeven	32	1 september 2010	1 september 2010	2 december 2009	beantwoording vragen				1
2009.08.061	Aangehouden	37	1 december 2009		12 augustus 2009	1. In lekensam. geen locatie, 2. andere opzet C1, 3. hole board voor lippen? 4. kulkens vasten?				1
2009.08.061	Posterief advies met vragen	37	1 december 2009	1 oktober 2010	9 september 2009	Aanpassingen gedaan aan het hoi-board?				1
2009.08.061	Posterief advies met vragen	37	1 december 2009	1 oktober 2010						1
2009.08.061	posterief advies reeds gegeven	37	1 december 2009	1 oktober 2010	14 oktober 2009	Beantwoording vragen				1
2009.08.062	posterief advies voor wijziging	32	1 augustus 2010	1 oktober 2010	12 augustus 2009	BB bijlage mist dosering erg hoog, waarom single huisvesting? Wat gebeurt met v. pups?				1
2009.08.062	Voorwaardelijk posterief advies	32	1 augustus 2010	1 oktober 2010	profdiertesekundijge	verzoek 10 extra muizen en verzoek om mannelijke muizen 1,5 week schar te huisvesten				1
2009.08.063	Intentie pos. advies, ambtelijk afhandelen	37	1 december 2009		9 september 2009	met akkoord met ind. Huisvesting				1
2009.08.063	Posterief advies	37	1 december 2009	1 oktober 2010	12 augustus 2009	A2d gebruik, kopwiel te documentieren? 2. C1.1 of 2 injecties?				1
2009.08.064	Aangehouden	32	1 juli 2010		9 september 2009	onduidelijkheid doel gedragstesten, lekensam. aanpassen, BB berekening onduidelijk etc.				1
2009.08.064	Posterief advies	32	25 augustus 2009	1 oktober 2010	12 augustus 2009					1

2009.1.10.085	positief advies	32	1 november 2010	1 november 2010	14 oktober 2009	niet meegelaten in set veng stukken. Daarom nagestuurd per e-mail op 12-10				1
2009.1.10.086	positief advies met opmerking	32	1 november 2010	1 november 2010	14 oktober 2009	VB niet bekend art 9 bevoegd				1
2009.1.10.087	Overname DEC-advies	32	1 september 2011	1 september 2011	2 oktober 2009	Diverse vragen				1
2009.1.10.088	intentie C1-C2 pos. advies, ambtelijk	32	1 november 2010	1 november 2010	14 oktober 2009	Diverse vragen				1
2009.1.10.088	positief advies	32	1 november 2010	1 november 2010	ambtelijk afhandeling	Beantwoording vragen > pos. advies voor C1 en C2, C3 en C4 ter behandeling in jan. 2010				1
2009.1.10.088	positief advies	32	1 november 2010	1 november 2010	ambtelijk afhandeling	Beantwoording vragen				1
2009.1.10.089	aangehouden	32	1 november 2010	1 november 2010	14 oktober 2009	Diverse vragen				1
2009.1.10.089	positief advies met vragen	32	1 november 2010	1 november 2010	2 december 2009	Verzoek om de DEC op de hoogte te houden van het onderzoek				1
2009.1.10.090	positief advies met opmerking	32	1 januari 2011	1 november 2010	14 oktober 2009	motivatie gebruik readout in vervolg in aanvraag opnamen				1
2009.1.10.091	intentie pos. advies, ambtelijk	32	onbekend	1 november 2010	14 oktober 2009	ingeschat gering matig; C2-C3 duur proef min 5 dagen ipv 2-4 groepen combineren?				1
2009.1.10.091	positief advies	32	onbekend	1 november 2010	ambtelijk afhandeling	Beantwoording voldaan				1
2009.1.10.092	aangehouden	32	15 oktober 2010	1 november 2010	14 oktober 2009	aangepassen lekensam. bloedparameter bereikbaar door ontlaan open worden? Etc.				1
2009.1.10.092	positief advies	32	15 oktober 2010	1 november 2010	ambtelijk afhandeling	e-mail ronde km. spoed door ambt. sec.				1
2009.1.10.092	Positief advies voor kleine wijziging	32	15 oktober 2010	1 november 2010	proefderdeskundige	verzoek om de euthanasiemethode te veranderen in CO2 inhalering (geen brief nodig)				1
2009.1.10.093	aangehouden	32	15 oktober 2010	1 november 2010	14 oktober 2009	Hoe komt u aan 3 Lox12-muizen? Leefijd ongetreft verloten? Etc.				1
2009.1.10.093	positief advies	32	1 november 2010	1 november 2010	ambtelijk afhandeling	Beantwoording akkoord na e-mail ronde				1
2009.1.10.094	positief advies met opmerkingen	32	1 oktober 2010	1 november 2010	14 oktober 2009	DEC gaat even uit anesthesie langer dan 45 sec. toegestaan (n. 30 min). duur exp. B-Su is:				1
2009.1.10.095	positief advies met opmerkingen	32	1 november 2010	1 november 2010	11 november 2009	Discrepancie in de omschrijving van de aantallen dieren, gebruik papieren handboekje				1
2009.1.10.096	positief advies met opmerking	35	31 december 2010	1 december 2010	11 november 2009	De dec zou graag informatie ontvangen over de discriminatie				1
2009.1.10.097	intentie positief, ambtelijk afhandelen	33	1 januari 2010	1 december 2010	11 november 2009	Mw. kan pas na registratie als art. B deskundig deelnemen aan experimenten				1
2009.1.10.098	positief advies	33	1 december 2010	1 december 2010	11 november 2009	Diel B8: de DEC zou ook graag vernemen welke plasmata peptiden u gaat meten				1
2009.1.10.098	positief advies	32	1 december 2010	1 december 2010	ambtelijk afhandeling	Beantwoording akkoord				1
2009.1.11.100	intentie positief, ambtelijk afhandelen	35	1 december 2010	1 december 2010	11 november 2009	De link tussen selectie voor kamballisme en cognitieve is te impliciet omschrijven				1
2009.1.11.100	positief advies	35	1 december 2010	1 december 2010	11 november 2009	Beantwoording vraag = akkoord				1
2009.1.11.101	positief advies met vragen	37	20 november 2010	1 december 2010	11 november 2009	wel meten en in welke heransgebieden. Artikel 14 deskundige waarschuw				1
2009.1.11.101	positief advies reeds gegeven	37	20 november 2010	1 december 2010	13 januari 2010	Beantwoording vragen				1
2009.1.11.102	positief advies	33	1 december 2010	1 oktober 2009	11 november 2009					1
2009.1.12.103	positief advies	32	1 december 2010	1 december 2010	2 december 2009	behandeld 25-11 in kamer III, houdt wel nummer van kamer I				1
2009.1.12.104	positief advies	37	1 januari 2011	1 januari 2011	2 december 2009					1
2009.1.12.105	positief advies met vragen	37	1 januari 2011	1 januari 2011	2 december 2009	Over verdracht Levensamenv. Opmerking in C9 anders formulieren Over sociale huisvesting				1
2009.1.12.106	positief advies met opmerkingen/vragen	6	31 december 2010	1 januari 2013	2 december 2009	Levensamenv. Aangepassen. Onderbouwing aantal dieren.				1
2009.1.12.107	intentie positief, ambtelijk afhandelen	32	1 januari 2011		2 december 2009	Diel B aanpassen huisvesting. In boevete het pedastrieken de normaalverdeling benaderd?				1
2009.1.12.108	aangehouden	32	1 mei 2010		2 december 2009	Levensamenvatting, geen kooverlijding. Waarom 4 keer NPY gegeven? Waarom BAYTRIL?				1
2009.1.12.109	positief advies met opmerkingen	32	1 november 2010	1 januari 2011	2 december 2009	1. Syp bij 26(A) resultaten aflopen jaren. 2. Passage B8 anders formulieren (in-vido)				1
2009.1.12.110	aangehouden	32	3 december 2013		2 december 2009	Moeders, aantallen dieren kloppen niet, gebruik van ijs als anesthesie niet toegestaan, etc.				1
2009.1.12.111	positief advies	3	7 december 2009	1 december 2010	25-11-2009(kamer III)					1
2009.1.12.112	intentie negatief in kamer II	33	1 januari 2010		18 november 2009	afhoud voor gasprek 2-12-09 km gekozen opzet van het onderzoek > doorgeschoven kamer I				1
2009.1.12.112		33	1 januari 2010		2 december 2009	na gasprek met voorz. Afgesproken de aanvraag te herschrijven, behandeling in jan. 2010				1

DEC NUMMER	ADVIES	DOEL	DUUR VAN DE PROEF	GELDIGHEID	BESPREKING VOORWAARDENOPMERKINGEN	Ingevl./Ingevl. AANHOUDINTE	POSITIEF
2007 II.01.001/vervolg1	postief advies	33	1 mei 2010	1 mei 2010	15 april 2009 aanpassing bekenamenvalling		1
2007 II.01.002/vervolg17	postief advies	1		1 januari 2010	proefdeskundige 2 resterende muizen nogmaals boosteren en 3x bloed afnemen		1
2007 II.01.007/vervolg17	postief advies voor wijziging	1		1 januari 2010	proefdeskundige verzoek om de muizen een extra boostert te geven en 3 extra bloedafnames te doen		1
2007 II.01.007/vervolg18	postief advies	37	28 november 2009	1 juli 2010	17 jan 2009 wetenschappelijk bevestiging bevestiging aan bekenamenvalling, andere techniek		1
2007 II.01.007/vervolg18	postief advies voor wijziging	37	28 november 2009	1 juli 2010	proefdeskundige verzoek 30 muizen lopend onderzoek 2 maanden langer in proef		1
2007 II.01.011/vervolg4	postief advies	33	1 februari 2010	1 maart 2010	18 februari 2008 aanpassing bekenamenvalling, remidee gestuurd 18/5		1
2007 II.01.011/vervolg5	postief advies	33	1 mei 2010	1 mei 2010	15 april 2010		1
2007 II.01.014/vervolg6	interie postief, ambtelijk afhandelen	33	16 december 2009		21 januari 2009 bevestiging over noodzaak van het gebruik van ether. Waarom gebruik van een respirator virus?		1
2007 II.01.014/vervolg6	postief advies	33	16 december 2009	1 maart 2010	ambtelijk secretariaat		1
2007 II.01.014/vervolg6	postief advies	33	16 december 2009	1 maart 2010	proefdeskundige bevestiging van 20 extra muizen		1
2007 II.01.017	postief advies voor wijziging	33			proefdeskundige verlenging van de looptijd van het pos. advies verzoek om 2x via de ip route te mogen sensibiliseren.		1
2007 II.01.021/vervolg1	postief advies met opmerking	34	1 september 2009	1 oktober 2010	16 september 2009 Aanpassing alpha als power voor 1 november 6.5		1
2007 II.01.021/vervolg1	postief advies reeds gegeven	34	1 september 2009	1 oktober 2010	18 november 2009 Beantwoording = akkoord		1
2007 II.01.029	postief advies	31	1 februari 2010		21 januari 2009		1
2007 II.01.029	postief advies voor wijziging	31	1 februari 2010		proefdeskundige bevestiging R. bergstra als stagiaire biotechnicus, geen brief nodig		1
2007 II.02.038	aanhouden	31	1 april 2010		21 januari 2009 Overleg met proefdeskundige	1	
2007 II.02.038	postief advies	31	1 april 2010	1 juli 2009	18 maart 2009		1
2007 II.02.038	postief advies	31	1 april 2010	1 juli 2010	17 juni 2009		1
2007 II.02.038	postief advies voor wijziging	31	1 april 2010	1 juli 2010	proefdeskundige verhoging toegestane dieren met 6 compensatie Fa. Technic na leveren selectie conditie dieren		1
2007 II.02.038/vervolg1	postief advies	31	1 mei 2010	1 februari 2010	21 januari 2009		1
2007 II.02.048/vervolg1	postief advies	37	31 maart 2010	1 augustus 2010	15 juli 2009		1
2007 II.02.048/vervolg1	postief advies	37		1 september 2009	proefdeskundige 6 extra muizen		1
2007 II.02.048/vervolg1	postief advies met opmerking	37		1 november 2010	21 oktober 2009 Verzoek in vervolg gebruiken humane eindpunten lijst		1
2007 II.02.048/vervolg1	postief advies kleine wijziging	37		1 september 2009	proefdeskundige verzoek drinkwater toe te voegen aan antibioticum, is verijning, geen brief nodig		1
2007 II.02.048/vervolg1	postief advies kleine wijziging	37		1 september 2009	proefdeskundige verzoek 7 extra muizen		1
2007 II.02.048/vervolg4	postief advies	37	1 juli 2009	1 juli 2009	proefdeskundige 2 muizen in metabole loop gedurende 2 dagen		1
2007 II.02.048/vervolg4	postief advies	37	1 juli 2009	1 juli 2009	proefdeskundige 10 muizen in metabole loop, waterdeprivatie en opening urine		1
2007 II.02.048/vervolg4	postief advies	37	1 juli 2009	1 oktober 2009	proefdeskundige herhaling van een experiment in andere metabole toon		1
2007 II.02.048/vervolg4	postief advies voor wijziging	37	1 oktober 2009	1 november 2009	proefdeskundige verlenging pos. Advies DEC met 3 maanden tot 1-10-2009		1
2007 II.02.048/vervolg5	postief advies	37	1 november 2009		proefdeskundige 2 extra muizen		1
2007 II.02.048/vervolg6	postief advies	37	1 oktober 2009	1 oktober 2009	proefdeskundige verzoek om op dag 3 en 5 na infectie muizen te analyseren.		1
2007 II.02.048/vervolg7	postief advies	37	31 januari 2010	1 februari 2010	21 januari 2009		1
2007 II.02.048/vervolg8	postief advies	37	28 februari 2010	1 maart 2010	18 februari 2009 aangepaste bekenamenvalling, uifog slammes, remidee gestuurd 18/5		1
2007 II.02.048/vervolg9	met behandeld	37	31 maart 2010		18 maart 2009		
2007 II.02.048/vervolg9	met behandeld	37	31 maart 2010	1 mei 2010	15 april 2009		1
2007 II.02.048/vervolg9	postief advies	37	1 mei 2010	1 mei 2010	proefdeskundige 2 extra muizen		1
2007 II.02.048/vervolg9	postief advies voor wijziging	37	1 mei 2010	1 mei 2010	proefdeskundige verzoek ind. Huisvesting van de Rag muizen		1
2007 II.02.048/vervolg9	postief advies voor wijziging	37	1 mei 2010	1 mei 2010	proefdeskundige zes extra muizen		1
2007 II.02.048	postief advies	37	1 november 2010	1 oktober 2010	16 september 2009		1
2007 II.02.048/vervolg3	aanhouden	37	1 maart 2010		18 februari 2009	1	
2007 II.02.048/vervolg3	postief advies	37	1 maart 2010	1 april 2010	18 maart 2009		1
2007 II.02.048/vervolg4	postief advies met 2 vragen	37	1 juni 2010	1 juni 2010	20 mei 2009 DEC met vermindering van effecten van de infectie (C-salen). Verzoek terugrapportage aan DEC.		1
2007 II.02.048/vervolg4	uitnodiging gesprek	37	1 juni 2010	1 juni 2010	19 augustus 2009 beantwoording vragen		1

2007 II.02.048/vervolg4	postief advies voor wijziging	37	1 juni 2010	1 juni 2010	proefdeskundige Verzoek om een aantal handelingen op andere igitappen uit te voeren				1
2007 II.02.048/vervolg5	postief advies voor wijziging	37	1 juni 2010	1 juni 2010	proefdeskundige Verzoek om op een eerder tijdstip muizen te doden				1
2007 II.02.051/vervolg1	postief advies met vraag	31	1 juni 2010	1 mei 2010	15 april 2009 Gaat u beide groepen dieren gebruiken voor beantwoording onderzoeksvraag?				
2007 II.02.051/vervolg1	postief advies	31	1 juni 2010	1 mei 2010	15 april 2009				1
2007 II.02.051/vervolg1	postief advies kleine wijziging	31	1 juni 2010	1 mei 2010	proefdeskundige Verzoek te implementeren terwijl der reeds onder narcose is				1
2007 II.02.051/vervolg2	intentie postief ambtelijk afhandelen	31	30 april 2009	30 mei 2009					1
2007 II.02.051/vervolg2	postief advies	31	30 april 2009	1 augustus 2010	15 juli 2009				1
2007 II.02.053/fok	postief advies			1 april 2010	18 maart 2009				1
2007 II.02.053/vervolg2	postief advies	31	1 maart 2009	1 april 2010	18 maart 2009				1
2007 II.02.062/vervolg1	postief advies	31	1 maart 2010	1 februari 2010	21 januari 2009 Wat is volume en concentratie van de injectie? Hoe neemt u bloed af?				
2007 II.02.062/vervolg1	postief advies	31	1 maart 2010	1 februari 2010	21 januari 2009				1
2007 II.02.062/vervolg2	intentie postief ambtelijk afhandelen	31	1 mei 2010		18 maart 2009 controle experiment?				1
2007 II.02.062/vervolg2	postief advies ambtelijk afgehandeld	31	1 mei 2010	1 mei 2010	ambtelijk secretariaat				1
2007 II.02.064/vervolg1	postief advies	37	1 maart 2010	1 april 2010	18 maart 2009				1
2007 II.02.064/vervolg1	postief advies voor wijziging	37	1 maart 2012	1 april 2010	proefdeskundige Verzoek om E. als betrokkenen bij het onderzoek op protocol te schrijven				1
2007 II.02.064/vervolg1	postief advies	37	1 maart 2012	1 april 2010	proefdeskundige Gewijzigde handeling van een van de medewerkers				1
2007 II.02.065/vervolg1	postief advies	32	21 februari 2012	1 september 2010	19 augustus 2009				1
2007 II.03.040/vervolg 3	postief advies	32		1 maart 2010	proefdeskundige				1
2007 II.03.071/vervolg1	postief advies	7	1 maart 2010	1 juni 2010	20 mei 2009				1
2007 II.03.071/vervolg2	aanhouden	7	1 januari 2010		21 januari 2009 Hoeveel dieren doden en hoeveel spontaan overlijden?			1	
2007 II.03.071/vervolg2	postief advies	7	1 januari 2010	1 maart 2010	18 februari 2009				1
2007 II.03.072	postief advies	37		1 december 2009	proefdeskundige extra 1 M. immuuniteit				1
2007 II.03.072	postief advies voor wijziging	37		1 december 2009	proefdeskundige Verzoek uitvoeren OVA-challenge in het oor onder isolatie-omstandigheden ter DTH-responsie				1
2007 II.03.078	postief advies	1	1 december 2008	1 februari 2010	21 januari 2009				1
2007 II.03.079/vervolg3	continuering postief advies	37	1 november 2010	1 november 2010	21 oktober 2009 Volgend jaar moet er een compleet nieuwe aanvraag worden ingediend				1
2007 II.03.080	postief advies met vraag	8		1 april 2010	18 maart 2009 Vraag: zijn er wel of niet methodes ter verrijfing van de proeven beschikbaar gekomen?				1
2007 II.03.080	postief advies	8		1 april 2010	21 mei 2009 Terugkoppeling is postief ontvangen, waarna postief advies				1
2007 II.03.084	postief advies	37	1 april 2010	1 april 2010	proefdeskundige Brdu in drinkwater bereiden en 4 extra muizen				1
2007 II.03.084/vervolg3	intentie postief ambtelijk afhandelen	37	31 december 2009		18 februari 2009			1	
2007 II.03.084/vervolg3	postief advies	37	31 december 2009	1 april 2009	ambtelijk secretariaat				1
2007 II.03.084	postief advies voor wijziging	37		1 april 2010	proefdeskundige Verzoek om in een van de groepen Brdu 1% te mogen bodemen				1
2007 II.03.084	postief advies voor wijziging	37		1 april 2010	proefdeskundige Verzoek om 1 extra muis				1
2007 II.03.085	postief advies voor wijziging	33			proefdeskundige Verzoek om 3 extra muizen				
2007 II.03.085/vervolg1	postief advies	3		1 november 2008	proefdeskundige 2 extra handelingen				1
2007 II.03.085/vervolg1	postief advies voor wijziging	3		1 november 2008	proefdeskundige Het scheren van de 8 muizen die nog beschikking ondergaan				1
2007 II.03.086	postief advies	37	1 april 2010	1 maart 2010	18 februari 2009				1
2007 II.03.086	postief advies voor wijziging	37	1 april 2010	1 maart 2010	proefdeskundige een verzoek om 1% per 2 wk een bloedmonster af te nemen				1

2007 II.03.086/vervolg1	postier advies	37		1 juni 2009	proefdeskundige 3 extra muizen inzetten en verlenging van 3 maanden			1
2007 II.03.086/vervolg1	postier advies	37		1 mei 2010	15 april 2009			1
2007 II.03.086/vervolg3	postier advies voor wijziging	37		1 mei 2010	proefdeskundige uitbreiding van aantal proefdesken (2 extra muizen)			1
2007 II.03.086/vervolg3	Postier advies met opmerking	37		1 mei 2010	16 september 2009 Niet bij voorbaat toelating 1 extra muus uitval E.v.t. aanvragen proefdeskundige			1
2007 II.03.088/vervolg2	Postier advies verlenging	31	Onbekend		16 september 2009			1
2007 II.03.088/vervolg3	Postier advies verlenging	31	Onbekend		16 september 2009			1
2007 II.03.090	postier advies	30		1 juli 2009	proefdeskundige verlenging van 3 maanden tot 1 juli 2009			1
2007 II.03.090	postier advies voor wijziging	30		1 juli 2009	proefdeskundige verzoek 2 extra muizen en om aantal extra handelingen te verrichten.			1
2007 II.03.090/vervolg6	postier advies	30	1 januari 2011	1 februari 2010	21 januari 2009			1
2007 II.03.090/vervolg7	postier advies	30	1 januari 2011	1 maart 2010	18 februari 2009			1
2007 II.03.090	postier advies voor wijziging	30	1 oktober 2009	1 oktober 2009	proefdeskundige verlenging van 3 maanden tot 1 oktober 2009			1
2007 II.03.090	postier advies voor wijziging	30	1 oktober 2009	1 oktober 2009	proefdeskundige verzoek om bij 6 muizen een aantal extra behandelingen uit te mogen voeren			1
2007 II.03.091/vervolg2	postier advies	31	1 februari 2010	1 februari 2010	21 januari 2009			1
2007 II.03.095/vervolg3	postier advies voor wijziging	29	Doorlopend	1 december 2011	proefdeskundige combinatie opdateltraining en diagnostische beeldvorming middels CT en MRI in accout experiment bij schape			1
2007 II.03.095/vervolg3	continuerend pos. Advies + voorwaarde	29	Doorlopend	1 december 2011	9 december 2009 Voorwaarde in november 2010 leugrapportage bij kamer II indienen			1
2007 II.03.095/vervolg2	postier advies	5	1 april 2010	1 maart 2010	18 februari 2009			1
2007 II.03.095/vervolg2	postier advies	5	1 april 2010	1 maart 2010	proefdeskundige wijziging met nadere verduidelijking van het organeel			1
2007 II.03.101/vervolg1	postier advies	31		1 juni 2009	proefdeskundige het inzetten van 10 extra muizen			1
2008 II.01.002/vervolg1	postier advies voor wijziging	31		1 juli 2009	proefdeskundige verlenging goedkeuring met 3 maanden			1
2007 II.03.107	postier advies met vragen	31	31 mei 2010	1 juni 2010	20 mei 2009 1. Worden de dieren nog verplaatst naar een andere locatie? (waar, en hoe lang?) is dit een proefdeslocatie?			1
2007 II.03.107	postier advies	31	31 mei 2010	1 juni 2010	15 juli 2009 positieve beoordeling na beantwoording vragen			
2007 II.03.107	postier advies voor wijziging	31	31 mei 2010	1 juni 2010	proefdeskundige Verzoek om studie toe te voegen aan DE-Overzichtsplan			
2007 II.04.115	postier advies met opmerkingen	31	1 september 2009	1 april 2010	18 maart 2009 beleid shorts, uitleg B1			1
2007 II.04.115	postier advies	31	1 september 2009	1 april 2010	18 maart 2009			1
2007 II.04.117/vervolg3	postier advies voor wijziging	31	1 september 2009	1 april 2010	proefdeskundige verzoek om 1 dier na 3 jpr na 2 dagen te termineren. Geen brief nodig, per e-mail afgegaan			1
2007 II.04.117/vervolg3	postier advies voor wijziging	31	1 juli 2009	1 juli 2009	proefdeskundige 1. verzoek 3 maanden verlenging tot 1-10-2009. 2. verzoek om ipv C57BL/6j-MX-1cre en Tlx-2-cre muizen te gebruiken			1
2007 II.04.118	postier advies met opmerking	31	1 juli 2009	1 november 2010	21 oktober 2009 In vervolg roent lijke humane eindpunten indienen			1
2007 II.04.118	postier advies voor wijziging	33		1 april 2009	proefdeskundige gebruik van andere muizen			1
2007 II.04.118	postier advies voor wijziging	33			proefdeskundige 4 BALB/c muizen vervangen door 4 M. pahar/EU muizen			1
2007 II.04.119	postier advies	33		1 september 2009	proefdeskundige verlenging van de looptijd met 3 maanden tot 1 september 2009			1
2007 II.05.121	postier advies	31		1 juli 2009	proefdeskundige een extra bloedname en een eerder tijdstip voor terminatie			1
2007 II.05.121/vervolg2	postier advies	31	1 mei 2010	1 juni 2010	20 mei 2009			1
2007 II.05.121/vervolg5	postier advies	31	1 februari 2010	1 maart 2010	18 februari 2009 aanpassing lekkenervulling, aanpassing C delen			1
2007 II.05.121/vervolg5	postier advies	31	1 februari 2010	1 maart 2010	18 februari 2009 aanpassing lekkenervulling, aanpassing C delen			1
2007 II.05.121/vervolg5	postier advies	31	1 februari 2010	1 maart 2010	18 februari 2009			
2007 II.05.121/vervolg6	postier advies	31	1 februari 2010	1 maart 2010	18 februari 2009 reactie met voldoende			
2007 II.05.121/vervolg6	postier advies	31	1 februari 2010	1 maart 2010	18 maart 2009 reactie met voldoende			1
2007 II.05.121/vervolg6	postier advies	31	1 februari 2010	1 maart 2010	15 april 2009			1
2007 II.05.121/vervolg7	aanhouden	31	1 mei 2010	1 mei 2010	20 mei 2009			1
2007 II.05.121/vervolg7	postier advies met opmerking	31	15 juli 2009		15 juli 2009 opmerking, verzoek om leugrapportage			1
2007 II.05.123	postier advies voor wijziging	33	1 januari 2009	1 januari 2009	proefdeskundige verzoek om organen te isoleren van TLR 9 -/- en C57BL/6 wildtype muizen.			1

2007 II.05.127/vervolg	aanhouden	37	1 mei 2010		15 april 2009			1
2007 II.05.127/vervolg	continueert aanhouden	37	1 mei 2010		15 april 2009			1
2007 II.05.127/vervolg	postief advies	37			20 mei 2009			1
2007 II.05.127/vervolg	postief advies voor wijziging	37			proefdeskundige verzoek om de immunisaties via de i.p. route ipv via de s.c. route te mogen uitvoeren			1
2007 II.05.131/vervolg	postief advies met opmerking	7	1 november 2010	1 november 2010	21 oktober 2009 M. staat niet bekend als art. 12 bevoegd. Rietbrief d.d. 19-11 km aantal dieren. Zie corr. Archief.			1
2007 II.05.137	postief advies			1 augustus 2010	15 juli 2009			1
2007 II.05.137	postief advies kleine wijziging			1 augustus 2010	proefdeskundige 2 extra muizen			1
2007 II.05.138	postief advies	33		1 augustus 2009	proefdeskundige 5 extra muizen gebruiken			1
2007 II.05.138	postief advies kleine wijziging	33			proefdeskundige verlenging looptijd pos. Advies 3 maanden			1
2007 II.05.139	postief advies	37	1 september 2009	1 oktober 2009	proefdeskundige gebruik van andere muizen, aantal dieren ongewijzigd			1
2007 II.05.139	interne postief, ambtelijk afhandelen	37	1 juli 2010	1 oktober 2009	17 juni 2009 DEC vraag meer info over het benodigde type dieren			1
2007 II.05.139	postief advies	37	1 juli 2010	1 juli 2010	ambtelijk secretariaat beantwoording vragen akkoord			1
2007 II.05.142/vervolg2	interne postief, ambtelijk afhandelen				15 juli 2009 verzoek ondersteuning aantal kippen en gebruikmaking DEC formulier (C. 4d)			1
2007 II.05.142/vervolg2	postief advies				ambtelijk secretariaat verzoek ondersteuning aantal kippen en gebruikmaking DEC formulier (C. 4d)			1
2007 II.05.142/vervolg2	postief advies voor wijziging				proefdeskundige deze brief was verz. Met fout DEC nummer, correcte e-mail voor archief d.d. 2-12-2009			1
2007 II.05.144/vervolg1	interne postief, ambtelijk afhandelen	3	1 april 2009		15 april 2009			1
2007 II.05.144/vervolg1	postief advies	3	1 april 2009		ambtelijk secretariaat			1
2007 II.05.152/vervolg1	postief advies voor wijziging	36		1 maart 2009	proefdeskundige verlenging van project met 3 maanden			1
2007 II.05.152/vervolg1	postief advies	36	1 maart 2010	1 april 2010	18 maart 2009			1
2007 II.07.100/vervolg1	postief advies	33	1 september 2009	1 maart 2010	18 februari 2009			
2007 II.07.160/vervolg1	postief advies	33	1 september 2009	1 maart 2010	18 februari 2009			1
2007 II.07.161/vervolg3	interne postief, ambtelijk afhandelen	3	1 februari 2010		18 februari 2009 aanpassing lekkenaanvulling			1
2007 II.07.162/vervolg2	interne postief, ambtelijk afhandelen	36	1 juni 2011		21 januari 2009 voorstel voor pilot met een beperkt aantal dieren			
2007 II.07.162/vervolg2	postief advies	36	1 juni 2011	1 maart 2010	ambtelijk secretariaat voor pilot			1
2007 II.07.162/vervolg2	postief advies	36	1 juni 2011	1 juli 2010	17 juni 2009			1
2007 II.07.162/vervolg2	postief advies	36	1 juni 2011	1 november 2010	28 oktober 2009 ambtelijk behandeld door vz. En secr.			1
2007 II.07.164	postief advies	1		16 juli 2009	proefdeskundige aanpassing protocol			1
2007 II.07.164/vervolg3	postief advies	33	1 juli 2010	1 juli 2010	17 juni 2009 vragen met C-gedetailen en bijlage			1
2007 II.07.164/vervolg4	postief advies	33	1 juli 2010	1 juli 2010	17 juni 2009 verzoek tot terugrapportage na de pilot			1
2007 II.07.164/vervolg4	postief advies voor deel C2	33	1 juli 2010	1 juli 2010	15 juli 2009 terugrapportage pilot			1
2007 II.07.165v2	postief advies met vragen/opmerkingen	34	1 september 2010	1 december 2010	18 november 2009 Graag in vervolg juiste humane eindpunten bevoegen.			1
2007 II.07.168	Postief advies	31		1 januari 2011	9 december 2009			1
2007 II.08.169	postief advies	31		1 december 2009	proefdeskundige pilot goed verloop nu postief advies voor eigenlijke experimenten			1
2007 II.08.169/vervolg1	postief advies	31	15 augustus 2011	1 april 2010	18 maart 2009			1
2007 II.08.182	postief advies	31		1 augustus 2009	proefdeskundige verlenging van de looptijd met 3 maanden			1
2007 II.08.184	Postief advies met verzoek	28	1 augustus 2009	1 november 2009	18 september 2009 terugrapportage, verzoek indiening volledige DEC aanvraag			1
2007 II.08.186/vervolg1	postief advies	33	1 januari 2010	1 februari 2010	21 januari 2009 gras terugrapportage na afloop			1
2007 II.08.186/vervolg1	postief advies voor wijziging	33	1 januari 2010	1 februari 2010	proefdeskundige verzoek om de probiotica via het voor aan te mogen bieden met behulp van zachte voerballen.			
2007 II.08.186/vervolg1	DEC niet tevreden over terugrapportage	33	1 januari 2010	1 februari 2010	16 september 2009 Brief DEC is niet tevreden over terugrapportage			1
2007 II.08.186/vervolg1	Pos. Advies reeds gegeven	33	1 januari 2010	1 februari 2010	18 november 2009 Aanpassende terugrapportage is nu akkoord			1

2007 II.08.18/vervolg1	postier advies voor wijziging	33	1 januari 2010	1 februari 2010	proefdeskundige verzoek om 1 extra bloedname via de wasgrik te mogen uitvoeren				1
2007 II.08.18	postier advies	5		1 oktober 2009	proefdeskundige aan het einde van een studiedag het hart onder terminale anesthesie verwijderen.				1
2007 II.08.18	postier advies voor wijziging	5		1 januari 2010	proefdeskundige verzoek om 3 msh verlenging tot 1-1-2010				1
2007 II.09.14	interne postier ambtelijk afdelen	31	1 oktober 2009		21 januari 2009 Onderbouwing van de 16 extra dieren. Dier A punt 6 volledig invullen.				1
2007 II.09.14	postier advies	31	1 oktober 2009	1 maart 2010	ambtelijk secretaris				1
2007 II.09.14	postier advies	31	1 oktober 2009	1 maart 2010	proefdeskundige bevoeging van 6 extra muizen				1
2007 II.09.14	postier advies voor kleine wijziging	31	1 oktober 2009	1 maart 2010	proefdeskundige verzoek om naast BabcC muizen ook C57BL/6 muizen te mogen inzetten bv het onderzoek/ geen brief nodig.				1
2007 II.09.14/vervolg1	postier advies	31	1 oktober 2009	1 juli 2009	17 jan 2009				1
2007 II.10.205	postier advies	31		1 juni 2009	proefdeskundige Een verlenging van 3 maanden tot 1 juni 2009				1
2007 II.10.205	postier advies	31		1 juni 2009	proefdeskundige vervanging 10 muizen voor ander soort				1
2007 II.10.205	postier advies voor wijziging	31		31 december 2009	proefdeskundige 10 extra oefenmuizen				1
2007 II.10.205	interne postier ambtelijk afdelen	31	1 oktober 2012		18 september 2009				1
2007 II.10.205	Postier advies met opmerking	31	1 oktober 2012		ambtelijk afdelen Opmerking: verzoek om bij duur experiment de gehele experimentperiode te vermelden (geen reminder nodig 11-11)				1
2007 II.10.212	postier advies	33	1 februari 2010	1 februari 2010	21 januari 2009 procedures 2 en 3 inschalen als perit tot matig				1
2007 II.10.214	postier advies		deslopend	1 februari 2010	21 januari 2009				1
2007 II.10.215/vervolg1	postier advies verlenging looptijd advies	5		1 januari 2010	17 juni 2009 looptijdverlenging tot 1-1-2010				1
2007 II.10.218	postier advies voor wijziging	37		1 december 2009	proefdeskundige 1. verzoek om 1L 10 k.o. muizen te gebruiken (p.u.w.) en 2. verzoek om 8 extra 1L 10 k.o. te gebruiken				1
2007 II.10.218	Postier advies	37		1 oktober 2010	18 september 2009				1
2007 II.10.218	postier advies	37		1 november 2010	21 oktober 2009				1
2007 II.11.218/vervolg3	postier advies	37	1 april 2010	1 maart 2010	18 februari 2009				1
2007 II.11.218/vervolg4	postier advies met vragen	37	1 april 2010	1 maart 2010	18 februari 2009 voor 1 me aangepaste leknamenvolging, correctie van de alpha nodig? 155 reminder gestuurd				1
2007 II.11.218/vervolg5	postier advies voor pilot	37	1 april 2010		18 februari 2009 na pilot leugrapportage, aanpassing leknamenvolging				1
2007 II.11.218/vervolg5	postier advies	37	1 april 2010	1 mei 2010	15 april 2009 terugrapportage = akkoord				1
2007 II.11.218/vervolg6	interne postier ambtelijk afdelen	37	1 april 2010		18 maart 2009				1
2007 II.11.218/vervolg6	postier advies	37	1 april 2010		ambtelijk secretaris				1
2007 II.11.219	postier advies	36	31 augustus 2010	1 maart 2009	proefdeskundige verlenging met 3 maanden tot 1 maart 2009				1
2007 II.11.219	interne postier ambtelijk afdelen	36	31 augustus 2010	1 april 2009	18 februari 2009 hoeveel dieren needs gebruikt?				1
2007 II.11.219	postier advies	36	31 augustus 2010	1 april 2009	ambtelijk secretaris				1
2007 II.11.234/2	postier advies voor deel C2	30		1 juni 2010	1 juni 2010				1
2007 II.11.224	postier advies	31	1 december 2009	1 december 2009	proefdeskundige wijziging projectleider en huispostnummer art. 9				1
2007 II.11.224	postier advies	31	1 december 2009	1 december 2009	18 november 2009				1
2007 II.12.231/vervolg1	postier advies	31	1 februari 2010	1 maart 2010	18 februari 2009				1
2007 II.12.231/vervolg1	postier advies	31	1 februari 2010	1 maart 2010	proefdeskundige 2 extra eiten				1
2008 II.01.002/vervolg1	postier advies voor wijziging	31		1 juli 2009	proefdeskundige verlenging goedkeuring met 3 maanden Brief fout genummerd, rectificatie gedaan op 10-9-2009				
2008 II.01.002/vervolg2	postier advies	31	1 oktober 2009	1 september 2009	19 augustus 2009				1
2008 II.01.003	postier advies	31	1 april 2010	1 februari 2010	21 januari 2009				1
2008 II.01.003/vervolg1	postier advies voor wijziging	31	1 januari 2010	1 januari 2010	proefdeskundige Verlenging met 3 maanden				1
2008 II.01.003/vervolg2	postier advies	31	1 februari 2010	1 februari 2010	21 januari 2009				1
2008 II.01.003/vervolg3	interne postier ambtelijk afdelen	31	1 maart 2010	18 februari 2009					1
2008 II.01.003/vervolg3	postier advies	31	1 maart 2010	4 april 2010	ambtelijk secretaris				1
2008 II.01.003/vervolg3	postier advies voor wijziging	31	1 maart 2010	1 april 2010	proefdeskundige 10 extra muizen				1
2008 II.01.004	Postier advies met voorwaarde	28	1 juni 2010	1 januari 2011	9 december 2009 vragen voor student: gerechvaardigd voor de practicum dieren te gebruiken? Tonen van dvd/video volwaardig alternatief?				1
2008 II.01.005	postier advies voor wijziging	33		1 augustus 2009	proefdeskundige verlenging met 6 maanden				1

2008.11.01.007	postief advies	31		1 mei 2009	proefdeskundige verlenging met 3 maanden				1
2008.11.01.008	postief advies	36	1 september 2014	1 augustus 2010					1
2008.11.01.010	postief advies		1 juli 2009	1 augustus 2010					1
2008.11.01.010	postief advies voor wijziging		1 juli 2009	1 augustus 2010	proefdeskundige extra kuiken bestellen om verwachte situaties of t.g.v. transport te kunnen compenseren				1
2008.11.01.010	postief advies voor wijziging		1 juli 2009	1 augustus 2010	proefdeskundige verzoek om eenmalig bloed af te nemen				1
2008.11.02.014	postief advies			1 juni 2009	proefdeskundige verlenging met 2 maanden				1
2008.11.02.019/vervolg1	interne negatief	37	1 januari 2010		27 januari 2009 bijlees over opzet studie en wetenschappelijk en maatschappelijk belang. Gesprek met DEC				1
2008.11.02.019-2(pact)	postief advies	37							1
2008.11.03.020	aangehouden	31	1 februari 2010						1
2008.11.03.021/vervolg1	postief advies met opmerking	31	1 juni 2009	1 mei 2010	15 april 2009 Nader dieren bevestigd dan aangevraagd				1
2008.11.03.025/vervolg3	postief advies met vragen	37	28 februari 2010	1 maart 2010	19 februari 2009 aangepaste beklemmering, alpha geodringere? Aanpassing c deel, reminder gestuurd 15/5				1
2008.11.03.027	postief advies	33	1 december 2010	1 april 2009	proefdeskundige een aanmelding van een student die gaat meewerken				1
2008.11.03.027	postief advies	33	1 december 2010	1 april 2009	proefdeskundige bevoegen van 2 personen aan DEC protocol				1
2008.11.03.027	postief advies	33	1 december 2010	1 april 2009	proefdeskundige gebruik van recombinant human CTGF in plaats van plantaardige CTGF in een deel van de dieren				1
2008.11.03.027	postief advies	33	1 december 2010	1 april 2009	proefdeskundige 2 maal ledereen van gelukke via een injectie en het gebruik van de GG2700 dam				1
2008.11.03.027	postief advies	33	1 december 2010	1 april 2009	proefdeskundige omroepisch pompe installeren				1
2008.11.03.027	postief advies	33	1 december 2010	1 april 2009	proefdeskundige op verschillende tijdstippen in metabole voor plaatsen				1
2008.11.03.028	postief advies met opmerking	36		1 augustus 2010	15 juli 2009 1. specifieke gevraagd van de konverging 2. deel BB alpha corrigeren voor multiple vergelijkingen?				1
2008.11.03.028	pos. Advies reeds gegeven	36		1 augustus 2010	21 oktober 2009 beantwoording vragen nog niet akkoord			1	
2008.11.03.028	postief advies voor wijziging	36		1 augustus 2010	proefdeskundige verzoek om een groep dieren te vaccineren en lavens om de dieren in een groep te huisvesten				1
2008.11.03.028	postief advies voor wijziging	36		1 mei 2010	proefdeskundige verzoek verlenging tot 1 mei 2010				1
2008.11.03.030	postief advies voor wijziging	33	1 mei 2009	1 juli 2009	proefdeskundige verzoek om verlenging tot 5-1-2011 voorleggen aan de voorz./niet akkoord. wel 1-5-2010				1
2008.11.03.031	postief advies	33		1 augustus 2009	proefdeskundige verlenging postief DEC-advies met 3 maanden				1
2008.11.03.031	aangehouden	33	1 augustus 2010		15 juli 2009				1
2008.11.03.031	postief advies	33	1 augustus 2010	1 september 2010	19 augustus 2009 beantwoording vragen akkoord				1
2008.11.03.032	postief advies	31	1 mei 2008	1 mei 2010	15 april 2009				1
2008.11.03.032	postief advies voor wijziging	31	1 mei 2008	1 mei 2010	proefdeskundige				1
2008.11.03.032	interne postief ambtelijk afhandelen	31	1 mei 2012		21 oktober 2009				1
2008.11.03.032	postief advies tot	31	1 mei 2012		ambtelijk secretariaat beantwoording vragen is akkoord.				1
2008.11.03.037	postief advies	31	1 juli 2013	1 juni 2010	20 mei 2009 K. is niet bekend als bevoegd art. 9. Verzoek herover contact op te nemen.				1
2008.11.03.037	n.v.t.	31	1 juli 2013	1 juni 2010	21 oktober 2009 Noodgevallen procedure melding				1
2008.11.05.040	postief advies	33		1 september 2010	19 augustus 2009				1
2008.11.05.041	postief advies	31	1 juni 2010	1 juni 2010	20 mei 2009				1
2008.11.05.041	postief advies voor wijziging	31		1 juni 2010	proefdeskundige verzoek om 3 extra honden van NOTOX te mogen laten overkomen.				1
2008.11.05.041	Postief advies	31	1 september 2010	1 oktober 2010	16 september 2009				1
2008.11.05.042	postief advies voor wijziging	30		1 juni 2009	proefdeskundige verzoek tot verlenging met 3 maanden				1
2008.11.05.043	postief advies	31	1 juni 2010	1 juni 2010	20 mei 2009				1
2008.11.05.044	postief advies	33	1 februari 2010	1 februari 2010	27 januari 2009				1
2008.11.05.046	aangehouden	31	12 augustus 2009		15 juli 2009 vraag waarom de mechanische belasting niet echt geleidende wordt				1
2008.11.05.046	beantwoording pos. Advies	31	12 augustus 2009	1 oktober 2010	16 september 2009				1
2008.11.06.050	Akkoord met vraag per e-mail	37			verzoek verminderen aantal injecties e-mail 17-09-09				1
2008.11.06.050	Postief advies	37		1 november 2010					1
2008.11.06.051	postief advies	33	1 augustus 2009	1 juli 2009	proefdeskundige				1

2008 II.06.054	postier advies	33	1 augustus 2009	1 augustus 2009	proefdeskundige toevoegen van een onderzoeker aan het protocol			1
2008 II.06.054	postier advies voor wijziging	33	1 augustus 2009	1 augustus 2009	proefdeskundige			
2008 II.06.054	postier advies voor wijziging	33	1 augustus 2009	1 augustus 2009	proefdeskundige hoefde niet per brief = per e-mail afgehandeld. Verzoek andere muizen stammen in te zetten.			
2008 II.06.055	continuering postier advies	31	1 augustus 2009	1 augustus 2010	15 juli 2009			1
2008 II.06.055	postier advies met opmerkingen	31	1 augustus 2009	1 augustus 2010	9 december 2009 onderveldformulier en code 26 gebruiken, 30 dieren zou voldoende moeten zijn, voor C1 en C2 al pos. Advies			1
2008 II.07.057/vervolg2	postier advies met vraag	1	1 juni 2010	1 juni 2010	29 mei 2009 aanvraag aanpassen			1
2008 II.07.057/vervolg2	postier advies	1	1 juni 2010	1 juni 2010	15 juli 2009 aangepaste aanvraag is in orde			1
2008 II.07.058/vervolg1	postier advies	31	1 juli 2010	1 juli 2010	17 juni 2009 DEC Informeren over de verslachte leeftijd van deze zeer oude muizen/reminder verz. Op 24-11-09Bantw. item 24-4 is akkoord			1
2008 II.07.061	postier advies	31	1 september 2009	1 september 2010	19 augustus 2009			1
2008 II.07.061	postier advies voor wijziging	31	1 september 2009	1 september 2010	proefdeskundige verzoek om hond nr. 735353 nog 1x extra onder anesthesie te mogen behandelen met doedelike			1
2008 II.07.062	postier advies voor wijziging	31	1 december 2009	1 september 2009	proefdeskundige verzoek 3 maanden verlenging tot 1 december 2009			1
2008 II.07.062	aangehouden	31	1 december 2009	1 december 2009	9 december 2009 1. waarom nu ook heterozygote dieren onderz. 2. Met is het vernieuwende van de proboden? 3. Over gebruik bodurein.		1	
2008 II.07.067	postier advies voor wijziging				proefdeskundige verzoek om bij 8 honden 10 ml bloed te mogen afnemen bv. lymphoïen stimuletest			1
2008 II.07.067	postier advies voor wijziging	36	1 augustus 2009	1 augustus 2009	proefdeskundige verzoek om verlenging tot 1-3-2010 zie conr. E-mail, er komt een vervolganvraag			1
2008 II.07.068	postier advies voor wijziging	36	1 augustus 2009	1 augustus 2009	proefdeskundige 6 extra konijnen, tekenvoeding op rug uitvoeren			1
2008 II.07.068	postier advies	36	1 augustus 2009	1 september 2010	proefdeskundige verzoek 1 extra rund ter vervanging			1
2008 II.08.069	postier advies met vraag	37	1 oktober 2010	1 november 2010	21 oktober 2009 Vraag: welk orgaan wordt nu geocipit?			1
2008 II.08.070/vervolg2	postier advies	37	31 december 2009	1 april 2010	18 maart 2009			1
2008 II.08.070/vervolg2	postier advies	37	1 april 2010	1 april 2010	Een andere wijze van bodieren van RSV			1
2008 II.08.072	virtuele postier, ambtelijk, afhankelijk	36	28 augustus 2009	1 maart 2010	19 februari 2009 hoewel moederdieren? C deel moeders ontbrekt			1
2008 II.08.072	postier advies	36	28 augustus 2009	1 maart 2010	ambtelijk, secretariaat			1
2008 II.09.073	postier advies	37	1 november 2009	1 november 2009	proefdeskundige uitst. of other mice			1
2008 II.09.073	postier advies voor wijziging	37	1 november 2009	1 november 2009	proefdeskundige gebruik 4 extra muizen			1
2008 II.09.073	postier advies voor wijziging	37	1 februari 2010	1 februari 2010	proefdeskundige verlenging bodig DEC-advies met 3 maanden			1
2008 II.09.074	postier advies voor wijziging				proefdeskundige verzoek om het doedelike experiment bij hond 735312 te mogen herhalen			1
2008 II.09.076	postier advies	31	1 november 2010	1 november 2010	21 oktober 2009			1
2008 II.10.078	postier advies	37	1 november 2009	1 november 2009	proefdeskundige een deel van de dieren met gecotte en een deel van de dieren met ongecotte bacteriën behandelen			1
2008 II.10.078	postier advies	37	1 november 2009	1 november 2009	proefdeskundige enkele wijzigingen in protocol, geen extra organel			1
2008 II.10.078	postier advies	37	1 november 2009	1 november 2009	proefdeskundige andere proefopzet, verlijng van technieken			1
2008 II.10.078	postier advies	37	1 november 2009	1 november 2009	proefdeskundige laatste 19 muizen op dag 24 of 48 euthanaseren (p.v. op dagen 48 of 86			1
2008 II.10.078	postier advies voor deel C3 en C4	37	1 april 2010	1 mei 2010	15 april 2009			1
2008 II.10.078/vervolg1	postier advies voor deel C5	37	1 april 2010	1 mei 2010	15 april 2009 na terugrapportage volgt advies over deel C5			
2008 II.10.078/vervolg1	postier advies voor deel C5	37	1 april 2010	1 mei 2010	15 april 2009			1
2008 II.10.078/vervolg1 C7&C8	postier advies met vragen	37	1 april 2010	1 mei 2010	15 april 2009 andere beslicting op vragen voor 1 juli			1
2008 II.10.078/vervolg1 C7&C8	postier advies	37	1 april 2010	1 mei 2010	15 april 2009 5 extra muizen			1
2008 II.10.078/vervolg1	postier advies voor wijziging	37	1 april 2010	1 mei 2010	proefdeskundige verzoek om 3 extra muizen			1
2008 II.10.078/vervolg1 C8	postier advies voor wijziging	37	1 april 2010	1 mei 2010	proefdeskundige verzoek om herdividing van de controlmuizen en verzoek om een additioele v. injectie			1
2008 II.10.078/vervolg1 C8	postier advies voor wijziging	37	1 april 2010	1 mei 2010	proefdeskundige verzoek om bij muizen naast ze gebood zijn het beemring te isoleren			1
2008 II.10.078/vervolg1 C8	postier advies voor wijziging	37	1 april 2010	1 mei 2010	proefdeskundige verzoek om een intraperitoneale behandeling met Thiohycolaat in 4 extra muizen te mogen uitvoeren			1
2008 II.10.081/vervolg2	postier advies met opmerking	37	1 mei 2010	1 mei 2009	15 april 2009 minder dieren toegewezen dan aanvraag			1
2008 II.10.082	postier advies voor wijziging	31	1 december 2009	1 december 2009	1 januari 2010 verzoek tot verlenging met 3 mnd tot 1-1-2010			1
2008 II.10.082	postier advies reeds gegeven	31	1 november 2012	1 november 2012	21 oktober 2009 ter info: voorgenomen gaststudie (aangemeld en goedgekeurd door UMCC)			1
2008 II.10.086	postier advies	1	1 november 2013	1 oktober 2010	21 oktober 2009			1
2008 II.10.087/vervolg1	postier advies	30	1 maart 2010	1 maart 2010	18 februari 2009 andere formulatie, aanpassing levensomgeving			1

2008.II.10.08a/vervolg1	aanhouden	37				15 juli 2009 geen vergelijking in aanvraag tussen high and low tumor load, rationale achter aanvraag is DEC niet duidelijk			
2008.II.10.08b/vervolg1	postief advies	37			1 september 2010	19 augustus 2009 beantwoording vragen akkoord			1
2008.II.11.106	postief advies voor wijziging	36		1 oktober 2009	1 januari 2010	profielonderzoek verzoek 1: ander verantwoordelijkheid andere persoon 2: verlenging 3 mnd tot 1-2-2010, 3 bedlenen BrdU 2 uur voor de euth.			
2008.II.11.089	postief advies	37		1 december 2009	1 februari 2010	profielonderzoek verlenging van aantal personen bij onderzoek			1
2008.II.11.089	postief advies	37		1 december 2009	1 januari 2010	profielonderzoek 10 extra surplus muizen			1
2008.II.11.091	postief advies	37			1 december 2009	profielonderzoek het inzetten van 24 extra muizen			1
2008.II.11.092	postief advies	31		1 december 2009	1 december 2009	19 november 2009 Voor 1299 Onderbouwing voor overstap naar reiken, uithal als gevolg van VF meegenomen in berekening?			
2008.II.11.092	postief advies voor wijziging	31		1 december 2009	1 december 2009	19 november 2009 1 extra verken			1
2008.II.11.092	postief advies	31		1 december 2009	1 december 2010	18 november 2009			1
2008.II.11.092	postief advies voor wijziging	31		1 december 2009	1 december 2010	profielonderzoek bevoegen van mw. R. B. als stagiaire-biotechnicus, geen brief nodig			1
2008.II.11.093	postief advies voor wijziging	31		1 december 2009	1 december 2009	profielonderzoek 21 muizen anders inzetten			1
2008.II.11.093	postief advies	31		1 december 2009	1 december 2009	profielonderzoek wijziging projectbeheer en huispostnummer at 9			1
2008.II.11.095	postief advies	31		1 december 2010	1 december 2010	18 november 2009			1
2008.II.11.098	postief advies voor wijziging	37		1 december 2009		profielonderzoek twee verzoeken en mededeling			1
2008.II.11.098	postief advies voor wijziging	37		1 december 2009	1 maart 2010	profielonderzoek verzoek verlenging met 3 maanden tot 1-3-2010			1
2008.II.11.101	postief advies voor wijziging	29		1 december 2009	1 december 2009	profielonderzoek verzoek om de gebruikte muizen ook te mogen inzetten voor een MRI scan.			1
2008.II.11.101	postief advies voor wijziging	29		1 december 2009	1 maart 2009	profielonderzoek verzoek verlenging met 3 maanden			1
2008.II.11.103	postief advies voor een pilot	37		1 januari 2010	1 februari 2010	21 januari 2009 Terugrapportage na afloop			1
2008.II.11.103	postief advies voor wijziging	37		1 januari 2010	1 februari 2010	profielonderzoek het bevoegen van een persoon aan het protocol en i.p.v. nose only whole body biobestelling aan rook			1
2008.II.11.103	postief advies voor wijziging	37		1 januari 2010	1 februari 2010	profielonderzoek verzoek 3 extra surplus muizen			1
2008.II.11.105	postief advies	37		1 januari 2010		21 januari 2009			1
2008.II.11.105/vervolg1	intentie postief, ambtelijk afdelen	37		1 augustus 2009	1 augustus 2010	17 juni 2009 Vragen: mbt full depletion keuze, aanpassing c. 3a, Billage FACS-analyse.			1
2008.II.11.105/vervolg1	postief advies	37		1 augustus 2009	1 augustus 2010	ambtelijk secretariaat Vragen: mbt full depletion keuze, aanpassing c. 3a, Billage FACS-analyse			1
2008.II.11.107	postief advies	30		30 november 2009	1 januari 2010	profielonderzoek bevoegen van 2 personen aan DEC protocol			1
2008.II.11.107	postief advies voor wijziging	30			1 januari 2010	profielonderzoek verzoek tot verlenging met 3 maanden			1
2008.II.11.07/vervolg1	postief advies	30		16 december 2009	1 februari 2010	21 januari 2009			1
2008.II.11.09	postief advies	31		1 maart 2010		21 januari 2009			1
2008.II.11.09	postief advies	31		1 maart 2010		profielonderzoek gebruik ander soort ratten			1
2008.II.11.09	Postief advies	31		1 maart 2010	1 oktober 2010	16 september 2009			1
2008.II.11.09	postief advies voor wijziging	31		1 maart 2010	1 oktober 2010	profielonderzoek verzoek om 5 extra dieren en een verzoek om een stof tijd via gavage toe te dienen			1
2008.II.11.09	postief advies voor wijziging	31		1 maart 2010	1 oktober 2010	profielonderzoek verzoek om Sprague Dawley ratten te gebruiken (pv Lewis ratten)			1
2008.II.11.09	postief advies voor wijziging	31		1 maart 2010	1 oktober 2010	profielonderzoek Verzoek om muizen op verschillende dagen 24 uur in een metabole kool te plaatsen			1
2008.II.11.111	postief advies	37		1 februari 2010	1 maart 2010	18 februari 2009			1
2008.II.11.112	postief advies met correctie	37		1 februari 2010	1 oktober 2010	16 september 2009 Verzoek kopie wetjznavaluatie, contact profielonderzoek bij start experimenten/om			1
2008.II.11.112	postief advies voor wijziging	37		31 december 2013		profielonderzoek eenmalig bloedafname om vangrijk voor ZOCT1 muizen en 2x C57BL/6J muizen			1
2009.II.01.001	postief advies	36		1 april 2009	1 februari 2010	21 januari 2009			1
2009.II.01.001	postief advies kleine wijziging	36		1 april 2009	1 februari 2010	profielonderzoek verzoek om voorgekomen onderzoek uit te voeren m.b.v. aangepaste proefopzet			1
2009.II.01.002	postief advies	31		1 februari 2013	1 februari 2010	21 januari 2009 onderzoekers niet benoemd? Volgende reid out?			
2009.II.01.002	postief advies	31		1 februari 2013	1 februari 2010	21 januari 2009 rechte niet voldoende			
2009.II.01.002	postief advies	31		1 februari 2013	1 februari 2010	21 januari 2009 5 extra verken			1
2009.II.01.003	postief advies	3		1 maart 2010	1 februari 2010	21 januari 2009 voor 1 april 2009, rekening gehouden met multiple vergelijkingen? Vraag C deel			
2009.II.01.003	postief advies	3		1 maart 2010	1 februari 2010	21 januari 2009			1
2009.II.01.004	aanhouden	3		1 maart 2010		21 januari 2009 is dit niet al onderzocht? is gekozen raad out niet te ongunstig?			1
2009.II.01.004	postief advies voor pilot	3		1 maart 2010	1 maart 2010	21 januari 2009 ne pilot terugrapportage			1
2009.II.01.004/vervolg1	intentie postief, ambtelijk afdelen	3		1 maart 2010		15 april 2009			1

2009.II.01.04.venodp1	postief advies	3	1 maart 2010		ambtelijk afhandelen				1
2009.II.01.05 (0604.0801)	postief advies	36	1 juli 2009	1 februari 2010		21 januari 2009 voor 1 april 2009. Hoe vaak ernstig ongelief? Hoe reageert het dier op de juk?			1
2009.II.01.06	postief advies	31	1 maart 2010	1 februari 2010		21 januari 2009			1
2009.II.01.07	postief advies	31	1 maart 2010	1 februari 2010		21 januari 2009E nog registreren als beoogd. Levensomgeving aanpassen. 145 reminder gestuurd			1
2009.II.01.08	postief advies	31	1 september 2014	1 februari 2010		21 januari 2009			1
2009.II.01.09	Geen advies	31	1 september 2014	1 februari 2010		21 oktober 2009 noodgevallen proceduremelding			1
2009.II.01.09	Interne postief advies, ambtelijk afhandeling mogelijk	31	1 september 2014			9 december 2009 Soort dieren niet bekend, variëns of schapen?			1
2009.II.01.09	postief advies	31	1 september 2014	1 december 2010		9 december 2009 Beantwoording akkoord/Rict brief op 5-1-10 i/vm wijziging in soort dier en ander ongelief.			1
2009.II.02.09	postief advies	31	31 januari 2010	1 maart 2010		18 februari 2009 aanpassing levensomgeving, C deel			1
2009.II.02.09	postief advies	31	31 januari 2010	1 maart 2010		18 februari 2009			1
2009.II.02.09	postief advies	31	1 maart 2010	1 maart 2010		18 februari 2009 wijziging projectleider en huisspostnummer art 9			1
2009.II.02.10	Interne postief, ambtelijk afhandelen	31	1 maart 2013			18 februari 2009			1
2009.II.02.10	postief advies	31	1 maart 2013	1 april 2010		18 februari 2009			1
2009.II.02.11	postief advies	37	onbekend	1 maart 2010		18 februari 2009			1
2009.II.02.12	postief advies	31	18 februari 2010	1 maart 2010		18 februari 2009 aanpassing p/bbestrijding			1
2009.II.02.12	postief advies	31	18 februari 2010	1 maart 2010		18 februari 2009			1
2009.II.03.03	postief advies	8	1 mei 2010	1 april 2010		18 maart 2009			1
2009.II.03.05	postief advies	33	31 maart 2012	1 april 2010		18 maart 2009 belichting model, c delen			1
2009.II.03.05	postief advies	33	31 maart 2012	1 april 2010		18 maart 2009			1
2009.II.03.05	postief advies kleine wijziging	33	31 maart 2012	1 april 2010		proefdietschikking verzoek aangepast anuitiesprotocol, 10 extra muizen nodig			1
2009.II.03.06	postief advies	3	1 januari 2014	1 april 2010		18 maart 2009			1
2009.II.03.07	postief advies	31	1 april 2010	1 april 2010		18 maart 2009 De delft-Kar staat buiten de MRI-kamer klaar, het varken bevindt zich op een blad dat direct uit de MRI kanop trolley geplaatst kan.			1
2009.II.03.07	postief advies voor wijziging	31	1 april 2010	1 april 2010		proefdietschikking verzoek om ander analgicum te mogen toepassen + personele zaken. Geen brief nodig.			1
2009.II.03.08	Interne postief, ambtelijk afhandelen	31	1 april 2010	1 april 2010		18 maart 2009 motiveer bevestigingsplanitie.			1
2009.II.03.08	ambtelijk afhandelen	31	1 april 2010	1 april 2010		ambtelijk afgehandeld motiveer bevestigingsplanitie.			1
2009.II.03.18	postief advies	31	1 april 2010	1 april 2010		proefdietschikking wijziging: 2 extra MRI metingen			1
2009.II.03.19	postief advies met vragen	31	1 april 2010	1 april 2010		18 maart 2009 voor 1 juni, belichting c deel, belichting bevestigingsplanitie			1
2009.II.03.19	postief advies met vragen	31	1 april 2010	1 april 2010		ambtelijk afgehandeld Beantwoording per e-mail akkoord			1
2009.II.03.20	voorwaardelijk postief	6	1 januari 2012	1 april 2012		18 maart 2009 ieders 12 maanden terugportage			1
2009.II.03.21	postief advies	37	onbekend	1 april 2010		18 maart 2009 voor 1 juni aanpassen levensomgeving, onderbouw c delen			1
2009.II.03.21	postief advies	37	onbekend	1 april 2010		18 maart 2009			1
2009.II.03.22	overname advies DEC Leiden					overname DEC advies Leiden 08188			1
2009.II.03.23	postief advies	37	1 januari 2010	1 april 2010		18 maart 2009 Welke statistische test toepassen?			1
2009.II.03.23	postief advies	37	1 januari 2010	1 april 2010		18 maart 2009			1
2009.II.03.24	Interne postief advies	31	1 april 2009			10 april 2009 Opzet studie, levensomgeving en onderbouw aantallen dieren niet in orde			1
2009.II.03.24	postief advies	31	1 april 2009	1 juni 2010		ambtelijk afgehandeld			1
2009.II.03.25	aangehouden	31	1 mei 2010			15 april 2009 Opzet studie, levensomgeving en onderbouw aantallen dieren niet in orde			1
2009.II.03.25	postief advies	31	1 mei 2010	1 juli 2010		17 juni 2009			1
2009.II.04.026	postief advies met opmerking	10	1 januari 2008	1 mei 2010		15 april 2009 Minder muizen toegelaten dan aanvraag			1
2009.II.04.027	postief advies	31	1 mei 2010	1 mei 2010		15 april 2009			1
2009.II.04.028	postief advies		1 april 2010	1 mei 2010		15 april 2009			1
2009.II.04.028	postief advies voor wijziging		1 april 2010	1 mei 2010		proefdietschikking verzoek om een extra MRI-meting			1

2009 II.04.029	intente postief. ambtelijk. afhandelen niet mogelijk.		1 mei 2010		15 april 2009	ambtelijke afhandeling niet mogelijk. lekensamenleving aanpassen		1
2009 II.04.029	continuering intentie postief. geen ambtelijk. afh.		1 mei 2010		15 april 2009			1
2009 II.04.029	postief advies				15 juli 2009			1
2009 II.04.030	postief advies met vraag en voorwaarde	31	1 mei 2010		15 april 2009	voor 1 juni vraag over risico op vroegrijpe hardheid plus terugrapportage		1
2009 II.04.030	postief advies reeds gegeven	31	1 mei 2010		17 juni 2009	beantwoording vragen		1
2009 II.04.030	postief advies voor wijziging	31	1 mei 2010		1 mei 2010	postiefdeskundige verzoek om een extra functionaliteit te doen		1
2009 II.04.030	postief advies voor wijziging	31	1 mei 2010		1 mei 2010	postiefdeskundige verzoek dagaire-biochemisch bevoegen R., geen brief nodig		1
2009 II.04.031	intente postief. ambtelijk. afhandelen	29			15 april 2009	lussenlijst en na afloop van experimenten DEC informeren (risico op acute hardheid)		1
2009 II.04.031	postief advies	29			1 mei 2010			1
2009 II.05.032	postief advies	3	25 mei 2010		1 mei 2010			1
2009 II.05.032	postief advies voor kleine wijziging	3	25 mei 2010		1 juni 2010	postiefdeskundige verzoek om 20 dieren voor in vitro studies te gebruiken en verzoek om bij 20 dieren de proef eerder te beëindigen, geen brief		1
2009 II.05.033	postief advies	31	1 juni 2010		20 mei 2009			1
2009 II.05.034	postief advies	30	3 november 2009		20 mei 2009			1
2009 II.05.035	intente postief. ambtelijk. afhandelen niet mogelijk	36	1 september 2011		20 mei 2009			1
2009 II.05.035	postief advies	36	1 september 2011		17 juni 2009			1
2009 II.05.035	postief advies voor kleine wijziging	36	1 september 2011		postiefdeskundige verzoek om de honden nogmaals te mogen behandelen met LT4 (hogere dosering)			1
2009 II.05.036	postief advies	33	31 december 2009		1 juni 2010	Verzoek om bij decapitatie van de pups, de kopjes in voelbare sikstof te doen.		1
2009 II.05.037	intente postief. ambtelijk. afhandelen	31	1 augustus 2010		20 mei 2009			1
2009 II.05.038	intente postief. ambtelijk. afhandelen niet mogelijk	33	1 juli 2010		20 mei 2009	terugkoppeling van gesprek		1
2009 II.05.038	postief advies	33	1 juli 2010		20 mei 2009	terugkoppeling van gesprek		1
2009 II.05.039	intente postief. ambtelijk. afhandelen	33	1 april 2011		20 mei 2009	terugkoppeling van gesprek		1
2009 II.05.039	postief advies	33	1 april 2011		ambtelijk. afgehandeld	terugkoppeling van gesprek		1
2009 II.05.040	aangehouden	31	1 juni 2010		20 mei 2009			1
2009 II.05.041	postief advies	37	1 juni 2010		20 mei 2009			1
2009 II.05.041	postief advies voor kleine wijziging	37	1 juni 2010		20 mei 2009	CD4+CD25+ en CD4+CD25- cellen na oogsten uit donorbreien eerst te mogen voorbehandelen alvorens deze i.v. toe te dienen.		1
2009 II.05.042	postief advies	31	1 juni 2010		20 mei 2009			1
2009 II.05.043	aangehouden	31	1 juni 2010		20 mei 2009			1
2009 II.05.043	postief advies	31	1 juni 2010		17 juni 2009			1
2009 II.05.044	overname postief advies van DEC-AMC				2 juni 2009	betreft overname DEC-advies AMC, onderdeel wordt in Utrecht uitgevoerd		1
2009 II.05.045	aangehouden	36	1 januari 2011		17 juni 2009			1
2009 II.05.045	postief advies	36	1 januari 2011		15 juli 2009	Antwoorden akkoord.		1
2009 II.05.046	postief advies	33	1 oktober 2010		17 juni 2009	Div. opt en vragen. 1. onduidelijkheid aanvraag 2. lekensamenleving niet poed 3. waarom 6 groepen nodig?		1
2009 II.05.046	postief advies voor wijziging	33	1 oktober 2010		17 juni 2009	verzoek om synthetisch PAM30yS4(PCSK) ipv probioticum te mogen gebruiken		1
2009 II.05.047	postief advies	33	1 augustus 2010		17 juni 2009			1
2009 II.05.048	postief advies	37	1 juli 2010		17 juni 2009			1
2009 II.05.049	intente postief. ambtelijk. afhandelen	10			17 juni 2009	Aantal vragen mbl Art. 9 desk. challenge geseleerde dieren		1
2009 II.05.049	postief advies	10			ambtelijk. afgehandeld	Aantal vragen mbl Art. 9 desk. challenge geseleerde dieren		1
2009 II.05.050	overname postief advies DEC-BPRC				1 mei 2010	ambtelijk. afgehandeld		1
2009 II.05.051	overname postief advies DEC-BPRC				1 mei 2010	ambtelijk. afgehandeld		1
2009 II.05.052	postief advies	31	1 maart 2010		17 juni 2009			1
2009 II.07.053	postief advies met opmerking	37	1 augustus 2010		15 juli 2009	lijstje humane eindpunten doen onder anesthesie uitkomsten onderzoeken kthv terugrapportage		1
2009 II.07.054	postief advies reeds gegeven	1	1 juli 2010		15 juli 2009	pos advies gegeven op 20 mei		1
2009 II.07.055	intente postief. ambtelijk. afhandelen				15 juli 2009	1. waarom vraai model gebruiken? 2. welke alpha, antiallen muizen? 3. waarom optimale doest?		1
2009 II.07.055	postief advies		1 september 2010		ambtelijk. afgehandeld	denk voor toelichting		1

2009.11.07.057	postief advies bekrachtigd PV	36		1 september 2009	15 juli 2009				1
2009.11.07.058	Overname postief advies van UDEC			1 juni 2010	ambtelijk afgehandeld				1
2009.11.07.059	postief advies met vragen			1 augustus 2010	15 juli 2009	beter is gebruik van SCID muizen? Verrijk diët voor Apo E-muizen: keuze andere euthanasie-methode			
2009.11.07.059	postief reeds gegeven			1 augustus 2010	19 augustus 2009	beantwoording vragen akkoord			1
2009.11.07.060	postief advies	31		1 augustus 2010	15 juli 2009				1
2009.11.07.061	aangehouden	37	1 augustus 2010		15 juli 2009	verzoek herschrijven A, punt 6			1
2009.11.07.061	postief advies	37	1 augustus 2010	1 september 2010	18 augustus 2009				1
2009.11.07.062	postief advies met 2 opmerkingen	31	1 augustus 2010	1 augustus 2010	15 juli 2009	1. verzoek profiëresdek. Te waarschuwen bij start. 2. verzoek bij hartstruipale biopsieprophie toe te dienen			1
2009.11.07.062	postief advies voor kleine wijziging	31	1 augustus 2010	1 augustus 2010	profiëresdeskundige	verzoek om 4 extra bloedframes. Brief gecorr. Ivm dubbel gebruik zelfde uitlijning.			1
2009.11.07.063	postief advies	31	1 augustus 2010	1 augustus 2010	15 juli 2009				1
2009.11.07.063	postief advies voor kleine wijziging	31	1 augustus 2010	1 augustus 2010	profiëresdeskundige	verzoek om muizen per oraal een injectie te geven, geen brief nodig			1
2009.11.07.063	postief advies voor kleine wijziging	31	1 augustus 2010	1 augustus 2010	profiëresdeskundige	verzoek wijziging toedieningsroute van AMO 3100, n. intraperitoneaal pr. oraal			1
2009.11.07.064	postief advies met vraag	31	1 juli 2010	1 augustus 2010	15 juli 2009	verzoek om voor 1 oktober de readout meer te specificeren			1
2009.11.07.064	postief advies reeds gegeven	31	1 juli 2010	1 augustus 2010	14 oktober 2009	beantwoording			1
2009.11.07.064	postief advies kleine wijziging	31	1 juli 2010	1 augustus 2010	15 juli 2009	wijziging in de muizenstem			1
2009.11.07.065	postief advies	37	1 augustus 2010	1 augustus 2010	15 juli 2009				1
2009.11.07.066	postief advies met opmerking	31	1 augustus 2010	1 augustus 2010	15 juli 2009	1. worden de dieren gedood? 2. celatant van de n te spuiten humane PBI gevraagd 3. verzoek meel recente lijst humane eindpunt			1
2009.11.07.066	postief advies	31	1 augustus 2010	1 augustus 2010	18 september 2009	beantwoording, vragen			1
2009.11.07.067	postief advies met opmerking	31	1 juli 2010	1 augustus 2010	15 juli 2009	toelichting 8 dieren minder			1
2009.11.07.067	postief advies voor kleine wijziging	31	1 juli 2010	1 augustus 2010	profiëresdeskundige	verzoek om de muizen 1x te mogen innemen m.b.v. MRI			1
2009.11.07.068	aangehouden	31			15 juli 2009	Verzoek aanvraag te herschrijven om projectleider			1
2009.11.07.068	postief advies	31		1 september 2010	15 juli 2009	postief advies na beantwoording vragen			1
2009.11.07.069	postief advies met vraag	8	1 juni 2010	1 augustus 2010	15 juli 2009	verzoek terugrapportage/een reminder nodig			1
2009.11.07.070	postief advies	31	1 augustus 2011	1 augustus 2010					1
2009.11.07.070	postief advies voor wijziging	31	1 augustus 2011	1 augustus 2010	profiëresdeskundige	verzoek om een aantal oorspronkelijk toegekende muizen te vervangen door TLR2: k.o. muizen, geen brief nodig			1
2009.11.07.071	postief	37		1 augustus 2010	profiëresdeskundige	Brief overname DEC-advies AMC, onderdeel wordt in Utrecht uitgevoerd			1
2009.11.08.072	postief advies met opmerkingen	37	1 september 2010	1 september 2010	19 augustus 2009	verzoek terugrapportage en vermelding deel c, 4c: geen andere methode gebruikt om ongeïf te bepalen			1
2009.11.08.073	interne postief advies, ambtelijke afhandeling mogelijk	31	1 november 2009		19 augustus 2009	1. meer info over Circuport-syst. 2. betere mot. Gebruik diernorm 3. onderbouwing aantal dieren 4. gebruik 2 versch. antibiotica			1
2009.11.08.073	Postief advies met voorwaarden	31	1 november 2009	1 oktober 2010	ambtelijke afhandeling	resultaten pilot postief			1
2009.11.08.073	Postief advies voor wijziging	31	1 november 2009	1 oktober 2010	profiëresdeskundige	verzoek om sedatie toe te passen			1
2009.11.08.074	interne postief advies, ambtelijke afhandeling mogelijk	37	1 september 2009	1 september 2009	19 augustus 2009	1. term immuun competent? 2. letenamenvaling 3. onderbouwing aantal dieren 4. waarom niet als emals?			1
2009.11.08.074	postief advies	37	1 september 2009	1 oktober 2010	ambtelijke afhandeling	Beantwoording akkoord			1
2009.11.08.075	postief advies C1 tm C3 aanhouden C4	37	1 september 2009	1 september 2010	19 augustus 2009	voorstel, geluisterde afgang voor C4, fout in bijlagen 7,8,9			1
2009.11.08.076	interne postief advies, ambtelijke afhandeling mogelijk	33	1 september 2009		19 augustus 2009	1. onderbouwing aantal dieren 2. C44 humane eindpunten lijst			1
2009.11.08.076	Postief advies	33	1 september 2009	1 oktober 2010	19 augustus 2009	Beantwoording akkoord			1
2009.11.08.077	interne postief advies, ambtelijke afhandeling mogelijk	37	28 februari 2010	1 maart 2010	19 augustus 2009	1. verzoek aan te geven welke vragen eerste half jaar te beantwoorden en welke technieken.			1
2009.11.08.077	Postief advies	37	28 februari 2010	1 september 2010	ambtelijke afhandeling				1
2009.11.08.077	postief advies voor wijziging	37	28 februari 2010	1 september 2010	profiëresdeskundige	verzoek om binnen enkele asp. BL+SLI muizen pr BB-FourP3-GFP muizen te mogen inzetten			1
2009.11.08.078	interne postief advies, ambtelijke afhandeling mogelijk	31	1 mei 2010		19 augustus 2009	1. pilot over door? 2. B.8 read out vermelden 3. C1, 50 dieren pr 55			1
2009.11.08.078	Postief advies	31	1 mei 2010	1 september 2010	19 augustus 2009	postief advies na beantwoording vragen			1

2009.II.08.079	postief advies met opmerkingen	37	1 december 2009	1 september 2010	16 augustus 2009	aangepaste lekensamenf. Opm. over max. af te nemen bloed per muis			1
2009.II.08.079	postief advies reeds gegeven	37	1 december 2009	1 september 2010	21 oktober 2009	aangepaste lekensamenf. vervolg			
2009.II.09.080	Postief advies met opmerkingen	12	1 september 2009	1 oktober 2010	16 september 2009	Opmerking met goed ingevuld, ontbreken deel C, punt 4b/ reminder verz. 11-11-09/antwoord onv. 23-11 = akk.			
2009.II.09.081	interne postief ambtelijk afhandeling mogelijk	1	1 oktober 2009		16 september 2009				1
2009.II.09.081	Postief advies	1	1 oktober 2009		ambtelijk afgehandeld				1
2009.II.09.082	not in behandeling genomen	13	1 maart 2010		16 september 2009	te veel vragen opmerkingen			
2009.II.09.083	Postief advies met opmerking	37	1 oktober 2010	1 oktober 2010	16 september 2009	Niet op voorhand 2 extra muizen, dan contact opnemen proefdesdeskundige			1
2009.II.09.084	interne postief ambtelijk afhandeling mogelijk	36	31 augustus 2010		16 september 2009				1
2009.II.09.084	Postief advies	36	31 augustus 2010		ambtelijk afgehandeld	beantwoording vragen akkoord			1
2009.II.09.085	Postief advies	26	1 oktober 2010	1 oktober 2010	16 september 2009				1
2009.II.09.085	postief advies voor wijziging	26	1 oktober 2010	1 oktober 2010	proefdesdeskundige	5x extra reclumaweb bij kalveren te mogen uitvoeren / 1x brief waarin staat 1x reclumaweb = vervallen.			1
2009.II.09.086	Postief advies met voorwaarden	36	14 oktober 2010	1 oktober 2010	16 september 2009	Niet akkoord plaatsen bijgen met biggenroostervoor zonder bedding. Max. 22 biggen			1
2009.II.09.086	postief advies reeds gegeven	36	14 oktober 2010	1 oktober 2010	21 oktober 2009	Beantwoording vragen			1
2009.II.09.086	postief advies voor wijziging	36	14 oktober 2010	1 oktober 2010	proefdesdeskundige	Verzoek om op een ander tijdstip een monster te nemen en de inoculatie dosis te verhogen			1
2009.II.09.086	postief advies voor wijziging	36	14 oktober 2010	1 oktober 2010	proefdesdeskundige	Verzoek om bij alle biggen 2 extra neuswabs te mogen uitvoeren en 3 biggen te mogen inoculeren met 3 Luis aerotype 2 isolaat			1
2009.II.09.087	Postief advies met opmerkingen	31	1 oktober 2010	1 oktober 2010	16 september 2009	Regelmatig bloedwaarden controleren. Bij meer ufwil contact proefdesdeskundige			1
2009.II.09.087	Postief advies reeds gegeven + opmerking	31	1 oktober 2010	1 oktober 2010	16 september 2009	1. Over bloedwaardecontrole 2. Voorwaarde: bij problemen vroegtijdig contact opnemen met de proefdesdesk.			1
2009.II.09.088	interne postief ambtelijk afhandeling mogelijk	1	16 september 2010		16 september 2009				1
2009.II.09.088	Postief advies	1	16 september 2010	1 oktober 2010	ambtelijk afhandeling	Beantwoording akkoord			1
2009.II.09.089	Postief advies met opmerkingen	31	16 september 2010	1 oktober 2010	16 september 2009	Niet aan proefdesdeskundige voorgelegd (deel A, punt 7)			1
2009.II.09.090	Postief advies	31	1 november 2010	1 oktober 2010	16 september 2009				1
2009.II.09.091	Postief advies	30	16 december 2009	1 oktober 2010	16 september 2009				1
2009.II.09.091	postief advies voor wijziging	30	16 december 2009	1 oktober 2010	proefdesdeskundige	verzoek 1. 8 extra muizen te mogen gebruiken 2. 3 extra bloedafnames te mogen uitvoeren			1
2009.II.09.092	Postief advies	31	1 oktober 2010	1 oktober 2010	16 september 2009				1
2009.II.10.093	Postief advies met vraag	36	31 augustus 2010	1 november 2010	21 oktober 2009	DEC verzoekt om alsnog zorg te dragen voor onderbouwing van aantal dieren			1
2009.II.10.093	postief advies reeds gegeven	36	31 augustus 2010	1 november 2010	21 oktober 2009	beantwoording vragen			1
2009.II.10.093	postief advies reeds gegeven met opmerking	36	31 augustus 2010	1 november 2010	9 december 2009	Opmerking: Verzoek om in het vervolg zorgvuldiger te zijn met aantal dieren			1
2009.II.10.093	postief advies voor wijziging	36	31 augustus 2010	1 november 2010	proefdesdeskundige	Verzoek om B. lat. 12) box te volgen aan het protocol Bv de diervoorzorg in bioschm. Handelingen, geen brief nodig			1
2009.II.10.094	Postief advies met vraag	33		1 november 2010	21 oktober 2009	Lekensamenf. is niet te bagtijen. Graag herschijven/reminder verz. Op 29/12. Antwoord onv. 7-1-10			1
2009.II.10.095	N.v.t. aanvraag voor subsidie					Wordt behandeld indien subsidie wordt begeleidend - pro forma brief gestuurd			
2009.II.10.096	aangehouden	1	1 oktober 2010		21 oktober 2009	vraagstelling en onderzoeksoorzaak onduidelijk			1
2009.II.10.096	continuering aangehouden	1	1 oktober 2010		21 oktober 2009	uitnodiging gesprek met voorz.			1
2009.II.10.096	Postief advies	1	1 oktober 2010		9 december 2009				1
2009.II.10.097	Postief advies	3	1 oktober 2010	1 november 2010	21 oktober 2009				
2009.II.10.098	postief advies met opmerkingen	37	1 januari 2010	1 november 2010	21 oktober 2009	1. meer dieren nodig, dan via proefdesdesk. 2. euthanasaprocedure inschillen als pating. 3. waarom keuze hardpuncle?			1
2009.II.10.099	not in behandeling genomen	?	?		21 oktober 2009	Ni overleg met secr. Behandeld als herf. aanvraag onder 2007.II.07.162.2			1
2009.II.10.100	Postief advies met opmerking	29	1 november 2009	1 november 2010	21 oktober 2009	verzoek contact op te nemen met proefdesdesk.			1
2009.II.10.102	postief advies	37	1 augustus 2010	1 november 2010	21 oktober 2009				
2009.II.10.103	postief advies met dringend verzoek	37	31 december 2010	1 november 2010	21 oktober 2009	dringend verzoek om het nieuwste form. Te gebruiken.			
2009.II.10.104	postief advies met vraag	8	1 augustus 2010	1 november 2010	21 oktober 2009	Aangepaste lekensamenf. indienen, reminder gestuurd op 29/12/2010 = voldaan.			1
2009.II.10.105	postief advies	37	1 november 2010	1 oktober 2010	21 oktober 2009				1
2009.II.10.106	aangehouden	37	1 oktober 2010		21 oktober 2009				1

2009.II.10.106	interne postief ambtelijk	37	1 oktober 2010		8 december 2009 1. Onduidelijk is switch van nasale naar orale route 2. Motivatie ontbreekt voor prof in 2 achterenv. Delen.				1
2009.II.10.106	postief advies	37	1 oktober 2010		ambtelijk afgehandeld 1. Onduidelijk is switch van nasale naar orale route 2. Motivatie ontbreekt voor prof in 2 achterenv. Delen.				1
2009.II.10.107	interne postief ambtelijk	33	21 oktober 2010	1 jnr	21 oktober 2009				1
2009.II.10.107	postief advies	33	21 oktober 2010	1 november 2010	21 oktober 2009 Beantwoording vragen akkoord				1
2009.II.10.108	postief voor deel C1, interne negatief voor deel C2	33	1 december 2010	1 november 2010	21 oktober 2009 C1 postief, C2 negatief vragen: DEC wil afwachten resultaten onderzoek in C1.				1
2009.II.10.108	pos. Advies reeds gegeven	33	1 december 2010	1 november 2010	9 december 2009 Beantwoording vragen akkoord, pos adv reeds gegeven				1
2009.II.10.109	interne postief ambtelijk	33	1 november 2010		21 oktober 2009				1
2009.II.10.109	postief advies	33	1 november 2010	1 november 2010	ambtelijk afgehandeld Beantwoording vragen				1
2009.II.10.110	interne postief ambtelijk	33	15 november 2010		21 oktober 2009				1
2009.II.10.110	postief advies tot 1 november 2010	33	15 november 2010	1 november 2010	ambtelijk afgehandeld Beantwoording vragen akkoord				1
2009.II.10.111	postief advies met verzoek	30	5 oktober 2010		21 oktober 2010 verzoek om indien de nasen meer dan 8 pups opleveten, de moeders en overgebleven pups in leven te houden				1
2009.II.10.112	postief advies	5	1 november 2010	1 november 2011	21 oktober 2010				1
2009.II.10.112	postief advies voor wijziging	5	1 november 2010	1 november 2011	profielbesluiting verzoek om 2 surplusratten voor het onder terminale anesthesie insluiten ELANA techniek aan tullen. Chirurgen				1
2009.II.10.113	postief advies met opmerking en vraag	31	1 december 2011	1 november 2011	21 oktober 2009 1. Opvoeren D. 1g. 2. heeft u bestemming van de METC om het humane materiaal te mogen gebruiken				1
2009.II.10.113	postief advies reeds gegeven	31	1 december 2011	1 november 2011	21 oktober 2009 Beantwoording vragen = akkoord				1
2009.II.10.114	postief advies met vraag	31	1 oktober 2013		21 oktober 2009 1. Opvoeren D. 1g. 2. heeft u bestemming van de METC om het humane materiaal te mogen gebruiken				1
2009.II.10.114	postief advies reeds gegeven	31	1 oktober 2013		18 november 2009 Beantwoording = akkoord				1
2009.II.11.115	aangehouden	13	1 maart 2010		18 november 2009				1
2009.II.11.116	postief advies	31	1 december 2010	1 december 2010	18 november 2009 1. Lijng term EDA 2. Hoe vind de perfusierating plaats 3. C2. Hoeveelheid medium vermindern?				1
2009.II.11.116	postief advies reeds gegeven	31	1 december 2010	1 december 2010	8 december 2009 Beantwoording vragen akk. Brief pos adv. Reeds gegeven				1
2009.II.11.117	interne postief advies	33	1 januari 2011	1 december 2010	18 november 2009 1. Hoe belastend is longontsteking? Wat is longfunctie zonder beslechting? Voor 1 jan 2010				1
2009.II.11.118	interne postief advies, ambtelijke afhandeling mogelijk	37	1 januari 2011	1 december 2010	18 november 2009 1. waarom wilt u deze T-populaties uitroeken? 2. eerst uitvoeren onderzoek met de transgenen? 3. U schijft PC81, niet PC81?				1
2009.II.11.118	postief advies	37	1 januari 2011	1 december 2010	ambtelijk afgehandeld Beantwoording vragen akkoord				1
2009.II.11.119	interne postief advies, ambtelijke afhandeling mogelijk	30	1 januari 2011	1 december 2010	18 november 2009 1. waarom test u in alle muizen 4 concentraties? 2. C3a. Waarom is het melig ongetrief gekoppeld?				1
2009.II.11.119	Postief advies	30	1 januari 2011	1 december 2010	ambtelijke afhandeling Beantwoording vragen				1
2009.II.11.120 vervallen: zie	interne negatief	33	1 januari 2010		8 november 2009 1. Jijng waarom wordt voor gesloten 2.12.09 km gekozen opzet van het onderzoek = doorgeschoven naar kamer 1				1
2009.II.11.121	interne postief advies, ambtelijke afhandeling mogelijk	31	1 mei 2012		18 november 2009 1. Jijng waarom wordt voor Nafaz als NKG bevestigd 2. Resultaten C1 bespreken met de proefdesk, 3. Cor. Multiplex vergelijkingen				1
2009.II.11.122	postief advies	31	15 september 2010	1 december 2010	18 november 2009				1
2009.II.11.123	postief advies met opmerking	37	1 december 2010	1 december 2010	18 november 2009 1. Indien extra dieren nodig, kunt u deze aanvragen via de proefdesk.				1
2009.II.11.124	postief advies	37	7 april 2010	1 december 2010	18 november 2009				1
2009.II.11.125	postief advies	37	1 december 2010	1 december 2010	18 november 2009 Voortaan beschrijven humane eindpunten				1
2009.II.11.126	interne postief advies met opmerkingen	31	1 oktober 2013	1 december 2010	18 november 2009 1. Voortaan aangeven waar de in te spuiten cellen vandaan komen 2. Bijstellen ongetriefschelling				1
2009.II.11.127	interne postief advies, ambtelijke afhandeling mogelijk	31	1 juli 2013	1 december 2010	18 november 2009 1. Vraag met combinatievraag met Nec-1 2. Aanpassing in levensomgeving met Nec-1 3. Waarom test u in humane nesten?				1
2009.II.11.128	postief advies met vragen	8	1 juli 2014	1 december 2010	18 november 2009 1. A. te code 98 is beter 2. A3. S. niet geregistreerd art. 12. 3. Ongetrief te hoog ingeschat				1
2009.II.11.129	postief advies	31	1 januari 2014	1 december 2010	18 november 2009 C. Ind huiv 3. B8 Bifonit corr. 4. C. Inschillen ongetrief 5. Lijng humane eindpunten 6. Caprofen gebruik				1
2009.II.11.130	Postief advies met vragen/opmerkingen	37	1 december 2010	1 december 2010	18 november 2009 Beantwoording vragen = akkoord				1
2009.II.11.130	Postief advies reeds gegeven	37	1 december 2010	1 december 2010	18 november 2009 2. Ongetriefschelling 3. Groen labeling onderscheiden?				1
2009.II.11.131	interne postief advies, ambtelijke afhandeling mogelijk	36	1 december 2010		9 december 2009 Opmerking over inschillen ongetrief in brief				1
2009.II.11.131	Postief advies	36	1 december 2010		18 november 2009 B8. Hoe komt u aan de steekproefprofiel? 3. B. Wanneer bepaalt u het gewicht en bij welke kippen?				1
2009.II.12.132	Postief advies met voorwaarde	37	1 januari 2011	1 januari 2011	18 november 2009 Beantwoording vragen akkoord				1
2009.II.12.133	Aangehouden	33	1 februari 2011		9 december 2009 Ken uitschakelen VEGE in humane praktijk, toegestaan worden? Voor start exp. eufanasieprocedure contact opnemen met art 14				1
2009.II.12.134	Postief advies in adv. Advies proefdesk	33	1 januari 2011		9 december 2009 Vooraf om eerst pakt uit te voeren. Verzoek tot herschrijven.				1
2009.II.12.135	Postief advies met vragen	5	15 maart 2010	1 januari 2011	9 december 2009 1. Hoe lang gaat met adalpak leen rondlopen? Graag foto adalpak toesturen, proefdesk, waarschuwen.				1
2009.II.12.136	interne postief advies, ambtelijke afhandeling mogelijk	31	9 februari 2010		9 december 2009 1. waarom niet gekozen voor NIRS 2. Word recovery verminderd 3. Zuurstofaanw. vln bloed monitoren				1
2009.II.12.138	Postief advies	31	9 februari 2010		ambtelijk afgehandeld 1. waarom niet gekozen voor NIRS 2. Word recovery verminderd 3. Zuurstofaanw. vln bloed monitoren				1
2009.II.12.137	interne postief advies, ambtelijke afhandeling mogelijk	31	1 januari 2015		9 december 2009 Postoperatieve pijnstilling is noodzakelijk. Contact opnemen met de proefdesk.				1
2009.II.12.137	Postief advies	31	1 januari 2015	1 december 2010	9 december 2009 Beantwoording akkoord				1

DEC NUMMER	ADVIES	DOEL	DUUR PROEF	GELDIGHEID	BESPREKING	VOORWAARDENOPMERKINGEN	Ingetr./negat	AANHOUDEN	INTENTIE	POSITIEF
2007.III.01.001/vervolg1	intentie postief ambtelijk	33	1 februari 2010		28 januari 2009					1
2007.III.01.001/vervolg1	postief advies	33	1 februari 2010	1 maart 2010	ambtelijk secretariaat					1
2007.III.01.001/vervolg1	postief advies	33	1 februari 2010	1 maart 2010	proefdiariskundige	wijziging van de bloedafname				1
2007.III.01.001/vervolg1	postief advies voor wijziging	33	1 februari 2010	1 maart 2010	proefdiariskundige	verzoek om 30 extra dieren te mogen inzetten				1
2007.III.01.001/vervolg1	postief advies voor wijziging	33	1 februari 2010	1 maart 2010	proefdiariskundige	verzoek om een 3-jarig muizen naar (GG18) en 3-jarig muizen minder (GG2853). Geef. Alleen per e-mail				1
2007.III.01.001/vervolg1	postief advies voor wijziging	33	1 februari 2010	1 maart 2010	proefdiariskundige	verzoek om de wijze van euthanasie onder C2 te mogen aanpassen zoals onder C1.				1
2007.III.01.003/vervolg1	postief advies	37	1 mei 2009	1 augustus 2009	proefdiariskundige	verlenging van de loopijd met drie maanden				1
2007.III.01.011/vervolg1	postief advies	30	1 februari 2009	1 februari 2010	28 januari 2009					1
2007.III.01.013/vervolg3	postief advies	1	31 december 2010	1 februari 2010	proefdiariskundige	bestemming voor uitvoer 3 immunitaties				1
2007.III.01.013/vervolg3	postief advies	1	31 december 2010	1 februari 2010	21 januari 2009	teugrapportage ontvangen				1
2007.III.01.013/vervolg3	postief advies	33	1 februari 2012	1 februari 2012	proefdiariskundige	extra bloedafname voor koudde van injecties				1
2007.III.01.013/vervolg3	postief advies	33	1 februari 2012	1 februari 2012	proefdiariskundige	extra bloedafname voor totaals van injecties				1
2007.III.02.018	postief advies met opmerking	5	1 mei 2010	1 mei 2010	22 april 2009	mw. X niet bekend als artikel 9 bevoegd				1
2007.III.02.018	postief advies voor wijziging	5	1 oktober 2009	1 oktober 2009	proefdiariskundige	verzoek om 12 muizen op een aangestelde wijze te mogen inzetten i.v. een vergelijkend onderzoek				1
2007.III.02.018	postief advies voor wijziging	5	1 oktober 2009	1 oktober 2009	proefdiariskundige	verzoek om bij 6 oude muizen implantaten geven met aden. i.p.v. humane MSC's te mogen krijgen. 2. Verzoek gebruik van 12 Brown Norway adren. i.p.v. 12 oude muizen.				1
2007.III.02.018	postief advies voor wijziging	5	1 oktober 2009	1 januari 2010	proefdiariskundige	verlenging einddatum tot 1.11.2010				1
2007.III.02.018	postief advies voor wijziging	5	1 oktober 2009	1 januari 2010	proefdiariskundige	verzoek om 9 raten i.p.v. 8 muizen te gebruiken				1
2007.III.02.018	postief advies voor wijziging	5	1 oktober 2009	1 januari 2010	proefdiariskundige	verzoek gepland vervolgonderzoek uitvoeren middels implantatie chondrogene nES i.p.v. MSC's.				1
2007.III.02.018	uitnodiging voor gesprek	5	1 april 2010		16 december 2009	afgesloten voor gesprek op 27 januari 2010				1
2007.III.02.018	postief advies voor wijziging	5	1 april 2010		proefdiariskundige	verzoek om de loopijd van het postief advies nogmaals met twee maanden te verlengen.				1
2007.III.02.018	postief advies voor wijziging	5	1 april 2010		proefdiariskundige	bevoegen van een onderzoeker A/ geen brief nodig				1
2007.III.02.019	postief advies	37	1 augustus 2009	1 augustus 2009	proefdiariskundige	verlenging van de loopijd met drie maanden				1
2007.III.02.019	postief advies	37	1 augustus 2012	1 juni 2012	27 mei 2009	voorwaarde: dit jaar een teugrapportage				1
2007.III.02.021/vervolg7	postief advies	36	1 maart 2010	1 april 2010	25 maart 2009					1
2007.III.02.021/vervolg8	postief advies	36	31 december 2010		22 april 2009					1
2007.III.02.021/vervolg9	postief advies	36	1 juni 2009	1 juni 2010	27 mei 2009					1
2007.III.02.027	intentie postief ambtelijk	37		1 mei 2010	25 maart 2009	niet helder hoeveel nationale				1
2007.III.02.027	postief	37		1 mei 2010	25 maart 2009					1
2007.III.02.029	postief advies, ambtelijk afhandelen	37	1 augustus 2009	1 augustus 2009	ambtelijk secretariaat	verlenging 3 maanden loopijd van een postief advies tot 1.8.2009				1
2007.III.02.030	postief advies	30	1 mei 2011	1 mei 2009	proefdiariskundige	andere muizen				1
2007.III.02.030	intentie postief ambtelijk	30	1 mei 2011		25 maart 2009	onderbouwing aanstellen dieren				1
2007.III.02.030	postief advies	30	1 mei 2011	1 mei 2010	ambtelijk secretariaat					1
2007.III.03.032/vervolg1	postief advies	30	1 juni 2009	1 juni 2009	proefdiariskundige	uitvoeren van extra experiment, verlenging met 3 maanden tot 1 juni 2009				1
2007.III.03.032/vervolg1	postief advies	30	1 juni 2009	1 juni 2009	proefdiariskundige	10 extra muizen				1
2007.III.03.032/vervolg2	intentie postief ambtelijk	30	1 december 2009		27 mei 2009					1
2007.III.03.032/vervolg2	postief advies	30		1 augustus 2010	ambtelijk secretariaat					1
2007.III.02.036	postief advies	37	1 januari 2010	1 februari 2010	28 januari 2009					1
2007.III.02.036	postief advies voor wijziging	36	1 februari 2010	1 februari 2010	proefdiariskundige	verzoek tot het boden van andere farmacia				1
2007.III.02.036	postief advies voor wijziging	36	1 februari 2010	1 februari 2010	proefdiariskundige	verzoek om 2 extra dieren				1
2007.III.03.040/vervolg2	postief advies	30	1 april 2010	1 mei 2010	25 februari 2009	aangepassing levensomgeving voor 1 mei a.s., remainder 145 gesturd				1
2007.III.03.040/vervolg2	postief advies	30	1 april 2010	1 maart 2010	25 februari 2009					1
2007.III.03.040/vervolg2	postief advies voor wijziging	30	1 april 2010	1 maart 2010	proefdiariskundige	verzoek op een andere wijze boden van tumoren				1
2007.III.03.048	voorwaardelijk postief	30	3 juli 1905	1 juni 2010	27 mei 2009	la prof. T. nog steeds de projectleider? Waarom zijn de vorige experimenten niet goed gelukt?				1
2007.III.03.048	postief advies	30	3 juli 1905	1 juni 2010	24 juni 2009	corr. in brief d.d. 26-6, gerecificeerd op 23-11-09				1

2007.III.03.048	aangehouden	30	3 juli 1905	1 juni 2010	26 augustus 2009	uitgenodigd we 9-8-12.30 uur gestreekt			1
2007.III.03.048	postief advies	30	3 juli 1905	1 oktober 2010	26 augustus 2009	beantwoording juist			1
2007.III.03.051/vervolg1	postief advies	36	1 september 2009	1 februari 2010	28 januari 2009				1
2007.III.03.051/vervolg1	postief advies	36	1 februari 2012	1 februari 2012	proefdiertdeskundige	Midging van het welprotocol. Bloedafname op wiskoufinge dagen, vasthoudend aan max. frequentie van 1xweek.			1
2007.III.03.057	postief advies	32	1 mei 2010		25 maart 2009	kleine wijziging			1
2007.III.03.057	postief advies	32	1 mei 2010	1 juli 2009	proefdiertdeskundige	verlenging met drie maanden			1
2007.III.03.058	postief advies	37	1 mei 2010		25 maart 2009				1
2007.III.03.058	postief advies	37	1 april 2009	1 juli 2009	proefdiertdeskundige	verlenging van de proefdiert met drie maanden			1
2007.III.04.060	postief advies	29		1 mei 2009	proefdiertdeskundige	le extra muizen			1
2007.III.04.060	postief advies	29		1 mei 2009	proefdiertdeskundige	5 extra muizen			1
2007.III.04.060	postief advies	33	1 mei 2010	1 mei 2010	22 april 2009	Verzeking dienen per dam niet helder plus spanning over discussie aantal weken overlijding			1
2007.III.04.060	postief advies	33	1 mei 2010	1 mei 2010	22 april 2009				1
2007.III.04.060	postief advies	33	1 mei 2010	1 mei 2010	proefdiertdeskundige	1 extra muis (Riet, knopen vez, d.d. 16-6-2009)			1
2007.III.04.065	postief advies	37	1 mei 2010	1 mei 2010	27 mei 2009				1
2007.III.04.067	postief advies	30		1 oktober 2009	proefdiertdeskundige	opgeven van twee primäre bord epithel cellen			1
2007.III.04.067	postief advies met vragen	37	31 oktober 2010	1 november 2010	28 oktober 2009	1. contact proefdiertdesk. Art. 9 bevoegdheid 2. Opgelief in C1 3. Waarom gebruiken lodyfuaan?			1
2007.III.04.067	postief advies reeds gegeven	37	31 oktober 2010	1 november 2010	15 december 2009	beantwoording vragen			1
2007.III.05.073	postief advies	37	1 juni 2011	1 juni 2010	27 mei 2009				1
2007.III.05.073	postief advies voor kleine wijziging	37	1 juni 2011	1 juni 2010	proefdiertdeskundige	verzoek om een ander soort gebrois te mogen inzetten. Geen bijl. nodig.			1
2007.III.06.081	postief advies	36	31 mei 2010	1 juli 2010	24 juni 2009				1
2007.III.06.081/vervolg2	postief advies	30	31/02/10	1 februari 2010	28 januari 2009	Moet de model gehandhaaf als vervolg 3 succesvol blijft. Reminder gestuurd op 14/5.			1
2007.III.06.081/vervolg2	postief advies	30	31/02/10	1 februari 2010	proefdiertdeskundige	gebruik ander soort muizen			1
2007.III.06.081/vervolg2	postief advies	30	31/02/10	1 februari 2010	proefdiertdeskundige	bevoeging van G. aan project			1
2007.III.06.081/vervolg3	aanhouden	30	31/02/10		28 januari 2009				1
2007.III.06.081/vervolg3	postief advies	30	31/02/10	1 maart 2010	25 februari 2009				1
2007.III.06.081/vervolg2	postief advies voor wijziging	37	1 maart 2010	1 maart 2010	proefdiertdeskundige	verzoek verlenging looptijd pos. advies met 3 maanden			1
2007.III.07.099	continuerend postief advies	37		1 augustus 2010	22 juli 2009				1
2007.III.07.100	continuerend postief advies	29	doorlopend	1 september 2011	26 augustus 2009				1
2007.III.07.102/vervolg1	postief advies voor wijziging	30	1-8-2009	1 november 2009	proefdiertdeskundige	verzoek verlenging looptijd 3 maanden tot 1-11-2009			1
2007.III.08.110/vervolg1	postief advies	33	1 augustus 2009	1 maart 2010	25 februari 2009	In rustperiode geen deprecting?			1
2007.III.08.110/vervolg1	postief advies	33	1 augustus 2009	1 maart 2010	25 februari 2009				1
2007.III.08.110/vervolg1	postief advies voor wijziging	33	1 augustus 2009	1 maart 2010	proefdiertdeskundige	Uitstel datum terminale van 28-8 en 2-10 naar 23 en 27 oktober. goedkeuring per e-mail voldoende			1
2007.III.08.114	Continuerend postief advies met vraag/opn	29	31 januari 2010	1 augustus 2011	22 juli 2009	Het was niet nodig om AB en C deel in te dienen. Verzoek om langdurige portage in aug. 2010.			1
2007.III.09.115	postief advies	1		1 december 2010	25 november 2009				1
2007.III.09.117/vervolg1	postief advies	33	1 juli 2010	1 juni 2010	27 mei 2009	Ausgepaat antwoord op vraag B5. Nature onderbouwing van de 4 groepen			1
2007.III.09.117/vervolg1	postief advies reeds gegeven	33	1 juli 2010	1 juni 2010	22 juli 2009				1
2007.III.09.118	postief advies voor kleine wijziging	33	1 mei 2010	1 oktober 2009	proefdiertdeskundige	verzoek tot verlenging met 3 maanden tot 1 januari 2010			1
2007.III.09.123/vervolg1	postief advies	33	1 juli 2009	1 juli 2009	28 januari 2009				1
2007.III.10.127/vervolg1	Postief advies met vraag	37	Onbekend	1-11-2010	28-10-2009	kleine wijzigingen aangebracht? Vraag 2b			1
2007.III.10.127/vervolg1	postief advies reeds gegeven	37	Onbekend	1-11-2010	25-11-2009	Beantwoording vraag			1
2007.III.10.133	postief advies	30	Onbekend	1 november 2008	proefdiertdeskundige	onderzoekar bijdragen aan DEC project			1
2007.III.10.133	postief advies voor wijziging	30			proefdiertdeskundige				1

2007.III.10.133	postief advies voor wijziging	30		1 juni 2010	proefdietskondige	verzoek om 21 FVB Ols muizen te vervangen door 21 nagte muizen.			1
2007.III.10.133	postief advies voor wijziging	30		1 juni 2010	proefdietskondige	verzoek om 21 FVB Ols muizen te vervangen door 25 RAG muizen: goedkeuring per email is genoeg			1
2007.III.10.133	postief advies voor wijziging	30		1 juni 2010	proefdietskondige	verzoek tot andere wijze van implanteren van tumoren (geen brief nodig = verwijzing van de techniek)			1
2007.III.10.133	postief advies voor wijziging	30		1 juni 2010	proefdietskondige	deel CB wijzigen muizen van C57BL/6 naar C57BL/6 + GFP			1
2007.III.10.133	postief advies voor wijziging	30		1 juni 2010	proefdietskondige	een verzoek om bij enkele dieren subcutane tumoren (p. longmetastasen) te mogen induceren.			1
2007.III.10.133/vervolg1	postief advies	30	Onbekend	1 juni 2010	proefdietskondige	27 mei 2009			1
2007.III.10.133/vervolg2	postief advies	30	Onbekend	1 november 2008	proefdietskondige	bewoogen van L. aan project			1
2007.III.10.133/vervolg2	postief advies	30	Onbekend	1 juni 2010	proefdietskondige	27 mei 2009			1
2007.III.11.141	postief advies voor wijziging	36							1
2007.III.11.142	postief advies	29	1 februari 2010	1 februari 2010	proefdietskondige	verzoek voor verlenging van de looptijd van het proj. Advies tot 1-12-2010			1
2007.III.11.144	postief advies	30	1 januari 2009	1 januari 2009	proefdietskondige	herijspoging van de kopschamring			1
2007.III.11.144/vervolg2	postief advies	30	1 maart 2010	1 maart 2010	proefdietskondige	hunner dekgangsminghouder? Redenering door B			1
2007.III.11.144/vervolg2	postief advies	30	1 maart 2010	1 maart 2010	proefdietskondige	25 februari 2009			1
2007.III.11.145	postief advies	33	1 december 2009	1 december 2009	proefdietskondige	verlenging van de duur van het experiment			1
2007.III.12.152/vervolg1	postief advies	33	1 september 2009	1 augustus 2009	proefdietskondige	ander tijdstip van spijeren en 1 uur in metabole kost (p.v. bloedsuiker)			1
2007.III.12.152/vervolg3	interim postief ambtelijk ahandelen	33	1 september 2010		ambtelijk secretariaat				1
2007.III.12.152/vervolg3	postief advies	33	1 september 2010	1 september 2009	proefdietskondige	ander tijdstip van spijeren en 1 uur in metabole kost (p.v. bloedsuiker)			1
2007.III.12.152/vervolg3	postief advies voor wijziging	33	1 september 2010	1 september 2010	proefdietskondige	verzoek om furmaca op een andere wijze toe te dienen (omroetisch pompe)			1
2007.III.12.154	geen advies	29	Doorlopend						1
2008.III.01.001	postief advies	33	1 december 2011	1 februari 2010	proefdietskondige	6 extra muizen			1
2008.III.01.001	postief advies	33	1 december 2011	1 februari 2010	proefdietskondige	6 extra muizen			1
2008.III.01.005	postief advies	9	1 april 2010						1
2008.III.01.006	postief advies	30	1 februari 2011	1 februari 2010					1
2008.III.01.008/vervolg2	postief advies	3	1 januari 2013	1 april 2010					1
2008.III.01.009	postief advies	60	doorlopend			Verder behandeld in kamer I (weat = fok GDO)			1
2008.III.01.011	postief advies	33	1 december 2010						1
2008.III.01.012	postief advies	29	1 maart 2009	1 juni 2009	proefdietskondige	verlenging van de einddatum. Verwijzen naar tijdsp indienen!!!			1
2008.III.01.012/vervolg1	postief advies	29	1 juni 2010	1 juni 2010					1
2008.III.02.018	postief advies	30	1 april 2013	1 februari 2010					1
2008.III.02.018	postief advies	30	1 april 2013	1 februari 2010	proefdietskondige	deel van de muizen vervangen door ander soort muizen			1
2008.III.02.018/vervolg1	aanhouden	30	1 april 2013	1 februari 2010	proefdietskondige	wijziging in protocol. Verzoek om 6 dieren voor en 204 dieren na het sporen te mogen afkassen (b.v. het verzamelen van darmmonsters)			1
2008.III.02.018/vervolg1	postief advies	30	1 april 2013						1
2008.III.02.018/vervolg1	postief advies	30	1 april 2013	1 maart 2010	proefdietskondige	Wijziging van type background strain en de controle muizen (C57BL/6 + BALB/c)			1
2008.III.03.021	postief advies	30	1 januari 2011	1 april 2009	proefdietskondige	eerder injecteren van T cellen			1
2008.III.03.021/vervolg1	postief advies C5&C6	30	1 januari 2011	1 juni 2010		27 mei 2009			1
2008.III.03.022	postief advies voor wijziging	30		1 augustus 2009	proefdietskondige	verlenging looptijd			1
2008.III.03.022	postief advies voor wijziging	30		1 augustus 2009	proefdietskondige	verlenging met 3 maanden			1
2008.III.03.024/vervolg1	postief advies	36	30 december 2009	1 februari 2010					1
2008.III.03.024/vervolg1	postief advies	36	30 december 2009	1 februari 2010	proefdietskondige	Wijziging in protocol: verlenging van de studie			1
2008.III.04.031	postief advies	29	onbekend	1 mei 2011					1

2008.III.04.031	postief advies	29	ontkend	1 mei 2011	26 augustus 2009					1
2008.III.04.034	postief advies	36			22 april 2009					1
2008.III.04.039	postief advies	5			ambtelijk secretariaat	2 extra dagen				1
2008.III.05.045	postief advies	3		1 september 2009	proefdiersdeskundige	verlenging van de looptijd met 3 maanden				1
2008.III.05.045	postief advies voor wijziging	3		1 december 2009	proefdiersdeskundige	2e verlenging van de looptijd met 3 maanden				1
2008.III.05.046/vervolg2	postief advies	3	31 mei 2010	1 juni 2010	27 mei 2009	voor 1 juli. Onder welk DEC nummer volgt onderzoek? Zou u de DEC nog het volume en telasmaal kunnen doorgeven van de tumorecellen die u in gaat spullen?				1
2008.III.05.046/vervolg2	postief advies	3	31 mei 2010	1 juni 2010	27 mei 2009					1
2008.III.05.046/vervolg2	postief advies voor wijziging	3	31 mei 2010	1 juni 2010	proefdiersdeskundige	wijziging in het humane eindpunt				1
2008.III.05.047/vervolg1	voorwaardelijk postief	33	1 juni 2010	1 juni 2010	27 mei 2009	voor aanvang gaat aan proefdiersdeskundige aanpakken. onderbouwing p=4 en p=6				1
2008.III.05.047/vervolg1	postief reeds gegeven	33			22 juli 2009					1
2008.III.06.055	postief advies voor wijziging			1 oktober 2009	proefdiersdeskundige					1
2008.III.07.056	postief advies	36	1 april 2009	1 februari 2010	29 januari 2009					1
2008.III.06.060	intentie postief, ambtelijk	10	1 juli 2009	1 mei 2010	25 maart 2009	worden heugten geaccepteerd?				1
2008.III.06.060	postief advies	10	1 juli 2009		ambtelijk secretariaat					
2008.III.07.061	postief advies	29	1 juli 2009		proefdiersdeskundige	namen van extra spierblijven				1
2008.III.07.061	postief advies	29			proefdiersdeskundige	gebruik van 1 plaat				1
2008.III.07.061	postief advies	29		1 augustus 2011	proefdiersdeskundige	het nemen van huidblijven opnemen				1
2008.III.07.062	postief advies voor wijziging	3			26 augustus 2009					1
2008.III.07.062/vervolg1	postief advies	3	1 april 2010	1 maart 2010	25 februari 2009	bovengenoemd 18 dieren voor pilotexperiment voorafgaande aan de af pos. Beoordelings verordening				1
2008.III.07.066/vervolg1	postief advies voor wijziging	30		1 november 2009	proefdiersdeskundige+ ambt					1
2008.III.07.066/vervolg1	postief advies voor wijziging	30		1 november 2009	proefdiersdeskundige+ ambt					1
2008.III.07.066/vervolg1	postief advies voor wijziging	30		1 november 2009	proefdiersdeskundige+ ambt	verzoek om 12 extra muizen				1
2008.III.07.066/vervolg1	postief advies voor wijziging	30		1 november 2009	proefdiersdeskundige	verzoek om de muizen op de rug ipv de gepijnloosende scaffold te mogen scheven				1
2008.III.07.068	postief advies	27	1 augustus 2009	1 september 2009	proefdiersdeskundige	aangepaste onderzoek, minder ingespan nodig				1
2008.III.07.069	postief advies	36	1 maart 2010	1 maart 2010	25 februari 2009					1
2008.III.07.069	postief advies	36	1 maart 2010	1 maart 2010	proefdiersdeskundige	sectie en analyse in Dordrecht i.p.v. Utrecht - verzoeken voor dieren				1
2008.III.07.069	postief advies	36	1 maart 2010	1 maart 2010	proefdiersdeskundige	verlenging uitvoering experiment tot 15 mei 2009				1
2008.III.07.069	postief advies voor wijziging	36	1 maart 2010	1 maart 2010	proefdiersdeskundige	verzoek om de bijdragen van muizen te verplaatsen naar de 2e dag. Geen brief nodig.				1
2008.III.07.071/vervolg1	postief advies	12		1 april 2010	25 maart 2009	M. kunnen aanmelden als artikel 8... voor beschikking op de m-8 willen ontvangen				1
2008.III.08.074	Aangehouden	29	1 september 2009	1 augustus 2011	26 augustus 2009	ambtelijke afhandeling mogelijk. Verzoek om contact op te nemen met proefdiersdeskundige				1
2008.III.08.074	continuering postief advies	28	1 september 2009	1 augustus 2011	23 september 2009	verzoek om teugrapportage vooeged jaar				1
2008.III.08.076	postief advies	3		1 november 2009	proefdiersdeskundige	verlenging met 3 maanden				1
2008.III.08.076	postief advies voor wijziging	3		1 februari 2010	proefdiersdeskundige	verlenging met 3 maanden				1
2008.III.08.077	postief advies voor wijziging	37	3	1 februari 2010	proefdiersdeskundige	verzoek om verlenging van de looptijd van het pos. Advies met 3 mnd.				1
2008.III.08.078	postief advies voor wijziging	37	3	1 februari 2010	proefdiersdeskundige	verzoek om verlenging van de looptijd van het pos. Advies met 3 mnd.				1
2008.III.08.080	postief advies	33	1 oktober 2009	1 oktober 2009	proefdiersdeskundige	Verzoek om in een proefgroep (12 dieren) C3H/HeJ muizen te mogen gebruiken ipv C57BL/6 muizen				1
2008.III.08.083/vervolg2	postief advies	33	1 maart 2010		25 februari 2009					1
2008.III.08.087	postief advies	33	1 september 2010	1 oktober 2010	26 september 2009					1
2008.III.08.087	postief advies voor wijziging	33	1 september 2010	1 oktober 2010	proefdiersdeskundige	verzoek om andere formula te mogen gebruiken. geen brief nodig.				1
2008.III.08.087	postief advies	33	1 september 2010	1 december 2010	25 november 2009					1
2008.III.08.089	postief advies	3	1 juni 2010	1 juni 2010	27 mei 2009					1

2008.III.08.084	postief advies	36	1 september 2009	1 oktober 2009	proefderdeskundige	gebruik ander maats				1
2008.III.08.095	postief advies	37		1 april 2009	proefderdeskundige	extra CT screening + echoscopie onder anesthesie uitvoeren en op een ander moment autorisatie koppelen.				1
2008.III.08.097	postief advies voor wijziging	29	1 december 2009	1 december 2009	proefderdeskundige	verlenging met 3 maanden				1
2008.III.08.097	postief advies voor wijziging	29	1 december 2009	1 maart 2010	proefderdeskundige	verlenging met 3 maanden tot 1.3.2010				1
2008.III.10.100	postief advies	33		1 december 2010	25-11-2009					1
2008.III.10.104	continuering pos. Advies	29		1 november 2011	28-10-2009	DEC wil na zijn DMO mogelijk alternatief bespreken (DEC neemt zelf contact op)				1
2008.III.10.105	postief advies voor wijziging	36		1 december 2009	proefderdeskundige	afname van enkele bloedmonsters				1
2008.III.10.105/vervolg1	postief advies met vraag	12	1 december 2009	1 juni 2010	27 mei 2009	Aan DEC laten weten of aan van de postief bij eerste serie aspiraten reeds specifieke synovitis heeft ontwikkeld?				1
2008.III.10.105/vervolg1	postief advies	12	1 december 2009	1 juni 2010	26 augustus 2009	beantwoording vraag				1
2007.III.10.108	postief advies	31		1 november 2009	proefderdeskundige	request to modify the route of administration				1
2008.III.11.110	postief advies voor wijziging	5	1 december 2009	1 april 2010	proefderdeskundige	verzoek om 9 sets dieren en een verzoek om verlenging tot 1 april 2010				1
2008.III.11.111	postief advies	37	1 augustus 2009	1 februari 2010	28 januari 2009					1
2008.III.11.112	postief advies	37	1 december 2009	1 december 2009	proefderdeskundige	verfijning van euthanasiemethode				1
2008.III.11.112	postief advies	37	1 december 2009	1 december 2009	proefderdeskundige	vergallend onderzoek post-operatieve pijnstiller				1
2008.III.11.113	postief advies	37		1 december 2009	proefderdeskundige	Dosering TPA verhogen en dieren één keer extra kalf scheren				1
2008.III.12.115	postief advies	36	1 januari 2010	1 januari 2010	proefderdeskundige	Mesdeling dat alle dieren volgens planning zullen worden geïmpecterd, maar dat slechts de 3 meest interessante dieren ter sectie zullen worden aangeboden.				1
2008.III.12.115	postief advies	36	1 januari 2010	1 januari 2010	proefderdeskundige	Verzoek om kalveren opnieuw te mogen infecteren met inhern				1
2008.III.12.116	postief advies	33	1 januari 2010		27 mei 2009					1
2008.III.12.116/vervolg1	voorwaardelijk postief	33	1 juni 2010	1 juni 2010	27 mei 2009	voor aanvang start aan proefderdeskundige aangeven. Waarom is dit type onderzoek ook van belang voor effecten van GMO's? onderbouwing voor m-6				1
2008.III.12.116/vervolg1	postief advies reeds gegeven	33	1 juni 2010	1 juni 2010	22 juli 2009	pos. Antwoorden				1
2008.III.12.117	postief advies	36	2 februari 2009	1 februari 2010	28 januari 2009					1
2008.III.12.117	postief advies	36	2 februari 2009	1 februari 2010	proefderdeskundige	i.v.m. de Pasdagen verzoek om verlenging				1
2008.III.12.117	postief advies voor wijziging	36		1 februari 2010	proefderdeskundige	4 extra varkens				1
2008.III.12.119	postief advies	37		1 april 2010	proefderdeskundige	verlenging met 3 maanden, extra injectie en ruim pick ups				1
2008.III.12.120	postief advies deel C1 reeds gegeven, pos	37		01-01-2010	ambtelijk secretariaat					1
2008.III.12.120	postief advies deel C1 reeds gegeven, pos	37		01-01-2010	proefderdeskundige	verzoek: vasten voor de werp				1
2008.III.12.120	postief advies voor wijziging	37		01-01-2010	proefderdeskundige	verzoek: vasten voor de werp				1
2008.III.01.001	interite postief, ambtelijk	29	1 december 2011		28 januari 2009	Heveel dieren van welk diersoort? reminder gestuurd aan proefderdeskundige 145. Onderwijs al gestart?				1
2008.III.01.002	aanhouden	37	1 augustus 2009		28 januari 2009					1
2008.III.01.002	postief advies	37	1 augustus 2009	1 mei 2010	22 april 2009	Troefschijf afkoord m.b.t. gebruik gebit				1
2008.III.01.003	postief advies deel C1, interite postief C2	30	1 februari 2009		28 januari 2009					1
2008.III.01.003	postief advies proefderdeskundige	30	1 februari 2009		proefderdeskundige	beslissing vervolgonderzoek C2)				1
2008.III.01.004	aanhouden	3	15 maart 2009		28 januari 2009					1
2008.III.01.004	postief advies	3	15 maart 2009	1 maart 2010	25 februari 2009					1
2008.III.01.005	postief advies	29	31 maart 2009	1 februari 2010	28 januari 2009					1
2008.III.01.006	postief advies met vragen	29	onbekend	1 februari 2010	28 januari 2009	voortaan recente onderwijksformulier, bijgevoegd Brief de 2007 Graag terugrapportage, reminder gestuurd op 145. 2e reminder gestuurd op 29/12. Antw. Onv. 7-1				1
2008.III.01.007	interite postief, ambtelijk	37	1 december 2009		28 januari 2009					1
2008.III.01.007	postief advies	37	1 december 2009	1 maart 2010	28 januari 2009					1
2008.III.01.007	postief advies	37	1 december 2009	1 maart 2010	proefderdeskundige	4 weken verlenging				1
2008.III.01.008	postief advies voor pilot. Interite postief v4	30	onbekend		28 januari 2009					1
2008.III.01.008	postief advies voor pilot. Interite postief v4	30	onbekend		proefderdeskundige	bevoegen van L. aan project				1

2009.II.01.009	intentie postief	33	1 januari 2009	28 januari 2009			1
2009.II.01.009	postief advies	33	1 januari 2009	25 februari 2009			1
2009.II.01.009	postief advies voor kleine wijziging	33	1 januari 2009	preafdietskundige	verzoek om urine bij de muizen te mogen verzamelen.		1
2009.II.01.009/vervolg1	postief advies	33	1/1/09	25 maart 2009			1
2009.II.01.010	postief advies	9	1 maart 2009	28 januari 2009	voor 1 april, deekveringnummer, gebruik adjuvant? Huisvesting deren, volume van injecteren		1
2009.II.01.010	postief advies	9	1 maart 2009	28 januari 2009			1
2009.II.01.010	postief advies	9	1 maart 2009	preafdietskundige	konijnen niet te verboden, maar antischermen via planmaties te verkrijgen		1
2009.II.01.011	postief advies	36	1 mei 2009	28 januari 2009			1
2009.II.01.012	postief advies	37	1 mei 2009	28 januari 2009			1
2009.II.02.013	intentie postief/ ambtelijk	3	1 maart 2010	25 februari 2009	lekenamenvatting, injectieplaatsen, maar info over elektrode, maar info over tumor		1
2009.II.02.013	postief advies	3	1 maart 2010	ambtelijk secretariaat			1
2009.II.02.014	postief advies	10	1 april 2010	25 februari 2009	controle drug?		1
2009.II.02.014	postief advies	10	1 april 2010	25 februari 2009			1
2009.II.02.015	postief advies	33	1 maart 2010	25 februari 2009			1
2009.II.02.016	postief advies	33	onbekend	25 februari 2009			1
2009.II.02.016	aangehouden	33	1 juli 2010	28 oktober 2009	Er is niets gediagnosticeerd, waarom zal dit experiment nu wel lopen?	1	
2009.II.02.017	postief advies	27	7/7/10	25 februari 2009			1
2009.II.02.018	postief advies	37	1 februari 2010	25 februari 2009			1
2009.II.02.018	postief advies voor wijziging	37	1 februari 2010	preafdietskundige	Verzoek om de duur van de individuele huisvesting te verlengen tot max. 16 weken.		1
2009.II.02.018	postief advies voor wijziging	37	1 april 2010	preafdietskundige	dielen conform registratievoorschriften, verzoeken, 7 pr 4 weken te experiment houden + aantal weginstrumenten van 4 naar 7		1
2009.II.02.018	postief advies	37	1 april 2010	per e-mail ronde	Na e-mail ronde op 24-12-10. Overleg met prof. over reeds van hr. L. Agrevo post advies		1
2009.II.02.019	postief advies	23	1 juni 2009	25 februari 2009			1
2009.II.03.020	aanhouden	3	1 april 2013	25 maart 2009		1	
2009.II.03.020	continuering aanhouden	3	1 april 2013	25 maart 2009		1	
2009.II.03.020	ambtelijke afhandeling	3	1 april 2013	24 juni 2009	per e-mail ronde + ambt. afh.		1
2009.II.03.021	postief advies	37	1 juni 2009	25 maart 2009			1
2009.II.03.022	postief advies	30	1 september 2009	25 maart 2009	Prof dr. H. dient zich toe te registreren bij de preafdietskundigen in Utrecht		1
2009.II.03.022	postief advies	30	1 september 2009	preafdietskundige	bepaling andere techniek		1
2009.II.03.022	postief advies	30	1 september 2009	preafdietskundige	onder terminale anesthesie longdoop nemen		1
2009.II.03.023	aanhouden	33	1 april 2010	25 maart 2009		1	
2009.II.03.023	postief advies	33	1 april 2010	25 maart 2009			1
2009.II.03.023	postief advies voor wijziging	33	1 april 2010	preafdietskundige	verzoek om in het lopende eventuele toekomstige onderzoek van de 4 gemiddelde dieren 2 dieren te mogen doden en 2 dieren aanhouden		1
2009.II.03.024	postief advies	5	31 mei 2009	25 maart 2009			1
2009.II.03.024	postief advies	5	31 mei 2009	preafdietskundige	inwerking van een subletie		1
2009.II.03.025	postief advies	33	onbepaald	25 maart 2009			1
2009.II.03.026	aanhouden	37	1 oktober 2009	25 maart 2009		1	
2009.II.03.026	postief advies	37	1 oktober 2009	22 april 2009			1
2009.II.03.026	postief advies voor wijziging	37	1 oktober 2009	1 mei 2010	verzoek om gebruik te maken van CERIC (interim) bij CRESTAR (conform) bij propagatoriale tijds superovulatie		1

2009 III.03.026	postief advies voor wijziging	37	1 oktober 2009		proefderdeskundige	Verzoek op andere locatie bloed af te nemen en extra injectie uit te voeren bij de aanpak van een andere behandeling			1
2009 III.03.026	postief advies voor wijziging	37	1 oktober 2009		proefderdeskundige	Verzoek om een ander hormoonpreparaat te mogen gebruiken			1
2009 III.03.026	postief advies reeds gegeven	37	1 oktober 2009		ambtelijk secretaaris	begeleiding wetenschappelijk onderzoek te organiseren in DEC richtlijn 13-10 (niet behandelen in DEC verg.)			1
2009 III.03.027	postief advies	36	1 april 2010	1 april 2010		25 maart 2009			1
2009 III.03.028	postief advies	37	31 december 2013	1 april 2010		25 maart 2009			1
2009 III.03.029	aanhouden	31	1 december 2009			18 maart 2009			1
2009 III.03.029	postief advies voor wijziging	31	1 december 2009		proefderdeskundige	Verzoek om 10 muizen 6 dagen langer te huuvelen, waarna ze vervolgens in terminaal experiment (onder narcose) gedood worden.			1
2009 III.03.030	postief advies	3	31 maart 2009	1 april 2010		25 maart 2009	Deel C, punt 2a, de DEC ziet hier het u. procedure 5 en 6 en de afmeting. Na cervicale disectie ligt het nog even door zodat bloedafname nog steeds kan plaatsvinden.		1
2009 III.04.031(05/254)	postief advies	3	31 mei 2010			22 april 2009			1
2009 III.04.032	aanhouden, ambt. afh. mogelijk	33	1 mei 2010			22 april 2009	Rationale aanvraag niet helder opgeschreven, onderbouwing ambtelijk onvoldoende		1
2009 III.04.032	postief advies	33	1 mei 2010	1 juni 2010		22 april 2009			1
2009 III.04.033	postief advies	28	1 november 2009	1 mei 2010	ambtelijk secretaaris		Aanvraag lang blijven liggen door onbekende reden, ambtelijk afdeling, art. 14 gaat ter plekke uitvoering techniek evalueren en eventueel advies geven		1
2009 III.05.034	postief advies	30	1 april 2014	1 juni 2010		27 mei 2009			1
2009 III.05.035	postief advies	36	1 april 2009	1 juni 2010		27 mei 2009			1
2009 III.05.036	postief advies	33	1 januari 2010	1 juni 2010		27 mei 2009	vervragingspostage		1
2009 III.05.037	postief advies	33	1 september 2009	1 juni 2010		27 mei 2009			1
2009 III.05.038	postief advies	5	1 april 2010	1 juni 2010		27 mei 2009			1
2009 III.05.039	postief advies	37	1 februari 2011	1 juni 2010		27 mei 2009			1
2009 III.05.039	postief advies voor wijziging	37	1 februari 2011	1 juni 2010	proefderdeskundige		per e-mail afgehandeld - verzoek wijziging beschrijven (binnen afdeling weegmomenten)		1
2009 III.05.039	postief advies voor wijziging	37	1 februari 2011	1 juni 2010	proefderdeskundige		verzoek procedure 2 extra surplusstellen en 6 extra surplus muizen		1
2009 III.05.040	aanhouden	10	1 juli 2009			27 mei 2009			1
2009 III.05.040	postief advies met opmerkingen	10	1 juli 2009	1 juli 2010		24 juni 2009	Verzoek om het plaatsen van de petriëls en de exp. Handelingen beiden zijn de werking van de lok. Anesthetie uit te voeren		1
2009 III.05.041	postief advies	37	1 augustus 2010	1 juni 2010		27 mei 2009	De proefderdeskundige vraagt de heer A. om bij hem lang te komen, omdat hij zonder bevoegdheid dispooveren wil gaan verhuizen		1
2009 III.05.041	postief advies voor kleine wijziging	37	1 augustus 2010	1 juni 2010	proefderdeskundige		verandering toezichtstechniek van model		1
2009 III.05.042	postief advies	33		1 juli 2010		27 mei 2009			1
2009 III.05.042	postief advies voor wijziging	33			proefderdeskundige		Verzoek 6 extra edische implantaten bij de gaten te plaatsen		1
2009 III.05.043	overname DEC advies KNAW	33				26 mei 2009	Overtuiging DEC-advies KNAW, samenwerking met Hubrecht Instituut		1
2009 III.05.044	postief advies	3	1 september 2011	1 juli 2010		24 juni 2009	Waarom onderzoek tegen lymfocytenafgifte gestopt? Bevestiging gecorrigeerd? Aanpassen C delen		1
2009 III.05.044	postief advies	3	1 september 2011	1 juli 2010		26 augustus 2009	beantwoording vragen		1
2009 III.05.045	postief advies met opmerkingen	33	1 augustus 2010	1 juli 2010		24 juni 2009	verzoek antwoord vraag 4c anders te formuleren.		1
2009 III.05.046	postief advies met opmerkingen	36	31 december 2010	1 juli 2010		24 juni 2009	1. bevestiging door wetensch. via 2. splicing aanbrengen in C2. 3. verzoek tot bevestiging. Vraag 4c.		1
2009 III.05.046	postief advies	36	31 december 2010	1 juli 2010		26 augustus 2009	beantwoording vragen		1
2009 III.05.047	postief advies met vraag	30	1 juli 2014	1 juli 2010		24 juni 2009	namen van de stagiaires deelnemen en bepalen van de afmetingen = akkoord		1
2009 III.05.047	postief advies reeds gegeven	30	1 juli 2014			26 oktober 2009			1
2009 III.05.048	postief advies met opmerkingen	36	1 september 2010	1 juni 2010		24 juni 2009	opm. 1. advies afgelezen te maken met lokale veterinaire 2. advies schrappen zin in deel b, onder 8.		1
2009 III.05.049	intentie postief ambtelijk	37	1 oktober 2009			24 juni 2009			1
2009 III.05.049	postief advies	37	1 oktober 2009		ambtelijk afdelen				1
2009 III.05.050	postief advies	26	1 september 2010	1 juli 2010		24 juni 2009	opm. 1. verzoek aanvullen identiteitsverklaring in 2. code wijzigen in aanmeld formulier		1
2009 III.07.051	intentie postief advies, ambt. Afdeling	3	1 juli 2010	1 juli 2010			1. code DEC-adv. Verwijzen 2. C-2 bevestigen 3. aanvullen delen 4. aanvullende inputen 5. beschrijving van de 3 groepen onduidelijk		1
2009 III.07.051	postief advies	3	1 juli 2010	1 juli 2010			beantwoording vragen akkoord bevestigen		1

2009.III.07.062	postief advies	36	max. 12 weken	1 augustus 2010	22 juli 2009				1
2009.III.07.063	postief advies	29	31 januari 2010	1 augustus 2010	22 juli 2009				1
2009.III.07.064	postief advies met vraag/opmerkingen	36	1 augustus 2010	1 augustus 2010	22 juli 2009	1. Bevoegdheid 2 personen art. 12. 2. Model-lev. praktijk 3. Inschrijving opgericht c. 3h. 5. Als gering A. C. 46 contact opnemen met proefdiendeek.			1
2009.III.07.065	postief advies met 1 vraag	5		1 augustus 2010	22 juli 2009	vraag voor 1 oktober: of er geen immunologische reactie op het humane materiaal verwacht wordt bij dieren die langere tijd in het exp. Zitten.			1
2009.III.07.066	postief advies met opmerkingen	30	1 december 2011	1 augustus 2010	22 juli 2009	formulier Interim Doelbepaling op te stellen. Ivm sponsoring door G. reminder gestuurd op 29/12			1
2009.III.07.067	intentie negatief advies	29	1 september 2010	1 augustus 2010	22 juli 2009	Er zijn reeds 2 goed geteste beschikbare om te zijn/tekenen			1
2009.III.07.068	postief advies met vraag	33	1 januari 2013	1 augustus 2010	22 juli 2009	1. Verzoek om bij verspreidingsdoel een verslag van de pilot te doen 2. Doel B. punt 5. ontdekken van de substraat te regelen			1
2009.III.07.069	pos. advies reeds gegeven	33	1 januari 2013	1 augustus 2010	23 september 2009	1. Is voortvarend voldoende valide 2. Heruitvoervoorwaarden 3. Levensomgeving aanpassen 4. onderbouwing te nummer 5. aantallen dieren enz.			1
2009.III.07.070	Aangehouden	33	1 september 2010	1 september 2010	26 augustus 2009	denkzorg voor beantwoording			1
2009.III.07.071	postief advies	33	1 september 2010	1 september 2010	26 augustus 2009	beantwoording vragen			1
2009.III.07.072	postief advies voor kleine wijziging	33	1 september 2010	1 september 2010	26 augustus 2009	verzoek inladen 10 extra muizen			1
2009.III.07.073	postief advies met vraag	29	1 augustus 2010	1 augustus 2010	22 juli 2009	Vraag over bevoegdheid art. 12 de heer E. A.			1
2009.III.07.074	postief advies met opmerking	33	1 augustus 2010	1 augustus 2010	28 oktober 2009	Deelmonstratie bevoegden art. 12.			1
2009.III.07.075	continuering postief advies met opm.	29		1 augustus 2011	22 juli 2009	Verzoek deel 2 gebruik van NVT vraag te te vernemen. Doel C2. ook op dag 35 besedname vermelden (procedure 1).			1
2009.III.07.076	postief advies voor kleine wijziging	29		1 augustus 2011	22 juli 2009	Wijziging in DEC nummering was 2008.III.09.092> nr. kwam te vervallen zie database 2008. Reet. Brief gestuurd 30-7 km nummerwijziging.			1
2009.III.07.077	continuering postief advies	29		1 augustus 2011	16 december 2009	Teugrapportage			1
2009.III.07.078	postief advies voor kleine wijziging	29		1 augustus 2011	pretdierdeskundige	verzoek om meer slachtoffers in staat te stellen om te oefenen in verschillende klinische Diagnostiek (geen brief nodig)			1
2009.III.08.064	postief advies	33	31 januari 2010	1 september 2010	26 augustus 2009	gebruik kelen in demonstratie op jarconges voor veldnamen			1
2009.III.08.065	postief advies	33	20 september 2009	1 september 2010	26 augustus 2009	Er zijn 2 verspreidingsvragen tegelijkertijd ingediend			1
2009.III.08.066	postief advies	33	20 september 2009	1 september 2010	26 augustus 2009	Er zijn 2 verspreidingsvragen tegelijkertijd ingediend			1
2009.III.08.067	postief advies	37	1 september 2009	1 september 2010	26 augustus 2009	voor 1 oktober 2009 betere levensomgeving			1
2009.III.08.068	postief advies reeds gegeven	37	1 september 2009	1 september 2010	28 oktober 2009	nieuwe levensomgeving geleerd = akkoord			1
2009.III.08.069	intentie postief ambtelijk	30	1 september 2009		26 augustus 2009				1
2009.III.08.070	postief advies met voorwaarde	30	1 september 2009	1 oktober 2010	ambtelijk afhandelen	voorwaarde: proefdiendeek. Waarschijnlijk wanneer u met wettelijk gaat starten			1
2009.III.08.071	postief advies kleine wijziging	30	1 september 2009	1 oktober 2010	pretdierdeskundige	verzoek om op andere wijzigingen te ingaan. geen brief nodig.			1
2009.III.08.072	Aangehouden	37	1 september 2009		26 augustus 2009				1
2009.III.08.073	postief advies met opmerking	37	1 september 2009	1 oktober 2010	26 augustus 2009	Advies om experts van buiten het departement af te betrekken.			1
2009.III.08.074	postief advies kleine wijziging	37	1 september 2009	1 oktober 2010	pretdierdeskundige	verzoek wijziging afdelingsmethode van decaplaire naar CO2-aufname. geen brief nodig.			1
2009.III.08.075	postief advies met vragen	33	1 oktober 2010	1 september 2010	26 augustus 2009	voor 1 oktober 2009 creëren van actieve muizen door loodsd. Bij invullen van deel C gebruik maken van humane eindpunt			1
2009.III.08.076	postief advies reeds gegeven	33	1 oktober 2010	1 september 2010	28 oktober 2009	Nu beantwoording vragen adviseert de DEC dringend om over dit onderwerp in overleg te treden met prof. R. en hierover te rapporteren aan de DEC.			1
2009.III.08.077	postief advies reeds gegeven	33	1 oktober 2010	1 september 2010	16 december 2009	Optimiseer beantwoording			1
2009.III.08.078	postief advies	12	1 september 2009	1 september 2010	26 augustus 2009				1
2009.III.08.079	postief advies	33	1 september 2009	1 september 2010	26 augustus 2009				1
2009.III.08.080	postief advies met voorwaarde	33	1 oktober 2009	1 september 2010	26 augustus 2009	Start met een pilot met het hoogste diep. dieren. waarschuwing van proefdiendeek bij start			1
2009.III.08.081	postief advies met vraag	3	1 augustus 2007	1 september 2010	26 augustus 2009	voor 1 oktober 2009. Onderbouwing van de pilot proeven, beschikbare welk niveau adequaat humane eindpunt			1
2009.III.08.082	postief advies reeds gegeven + vraag	3	1 augustus 2007	1 september 2010	28 oktober 2009	Nog een vraag mbt de beantwoording			1
2009.III.08.083	postief advies met voorwaarde	33	1 september 2009	1 september 2010	26 augustus 2009	30 minuten voor afdeling van dieren begravingen bedenken			1
2009.III.08.084	postief advies met vraag	33	1 september 2009	1 september 2010	26 augustus 2009	voor 1 oktober 2009 aangegane levensomgeving			1
2009.III.08.085	pos. Advies reeds gegeven	33	1 september 2009	1 september 2010	23 september 2009	denkzorg voor beantwoording			1
2009.III.08.086	postief advies voor kleine wijziging	33	1 september 2009	1 september 2010	pretdierdeskundige	deeltname mediatoren bestemming per e-mail			1

2009.III.08.078	postief advies met vraag	31	1 september 2009	1 september 2010	26 augustus 2009	voor 1 oktober 2009 aangegane beaansamenstelling				1
2009.III.08.078	pos. Advies reeds gegeven	31	1 september 2009	1 september 2010	23 september 2009	antworging voor beantwoording. Reel. In brief onder uitgaand brief nr. 26 getuikt.				1
2009.III.08.078	postief advies voor kleine wijziging	31	1 september 2009	1 september 2010	proefdiariskundige	deetname mastelstudeert bestemming per e-mail				1
2009.III.08.078	postief advies voor kleine wijziging	31	1 september 2009	1 september 2010	proefdiariskundige	4 deetname mastelstudeert bestemming per e-mail				1
2009.III.08.079	postief advies met vragen	33	1 oktober 2009	1 september 2010	26 augustus 2009	voor 1 oktober 2009 creatie van activeren muisen door looprad de bedoeling? Bij invullen van deel C gebruik maken van humane eindpunten. Deel C26C3 aanvullen				1
2009.III.08.079	postief advies reeds gegeven	33	1 oktober 2009	1 september 2010	26 augustus 2009	beantwoording reageert = akkoord				1
2009.III.08.079	Postief advies voor wijziging	33	1 oktober 2009	1 september 2010	proefdiariskundige	Verzoek om 5 extra muisen en een verzoek om bij 12 muisen 3x extra conyol toe te dienen				1
2009.III.08.080	postief advies met vraag	30	2008	1 september 2010	26 augustus 2009	Gebruik maken van lijke humane eindpunten				1
2009.III.08.081	postief advies met vragen	33	2009	1 september 2010	26 augustus 2009	informele over wetenschappelijk en maatschappelijk belang, betere onderbouwing van aantal dieren (omhulde gestuurd op 29/12)				1
2009.III.08.081	postief advies voor kleine wijziging	33	2009	1 september 2010	proefdiariskundige	bestemming om een andere anesthesieprotocolmethode te gebruiken				1
2009.III.08.082	postief advies met opmerkingen en vragen	37	1 september 2009	1 september 2010	26 augustus 2009	Wet. kamer II, nu in kamer III behandelen, voor 1 oktober 2009 aanpassen beaansamenstelling				1
2009.III.08.082	postief advies reeds gegeven	37	1 september 2009	1 september 2010	26 augustus 2009	antworging voor beantwoording				1
2009.III.08.083	postief advies	29	1 februari 2010	1 augustus 2012	26 augustus 2009					1
2009.III.08.084	postief advies	37	1 februari 2009	1 augustus 2012	26 augustus 2009					1
2009.III.08.085	interne postief advies, ambt. afh.	9	1 oktober 2010		23 september 2009	Vraag over aantal dieren en/of spijting van 2 groepen van 5				1
2009.III.08.085	postief advies	9	1 oktober 2010	1 oktober 2010	23 september 2009	Na e-mail onde akkoord gegeven prof. Z. Noe brief op 21-10-10 fout aantal dieren.				1
2009.III.08.086	Postief advies	29	10 september 2009	1 oktober 2010	23 september 2009					1
2009.III.08.087	Postief advies	29	26 november 2009	1 oktober 2010	23 september 2009					1
2009.III.08.088	Postief advies	37	26 november 2009	1 oktober 2010	23 september 2009					1
2009.III.08.089	interne postief advies, ambt. afh.	37	einde 2010		23 september 2009	1. Waarom geen sperma te gebruiken? 2. Waarom geen bloed verzamelen van te slachten dieren?				1
2009.III.08.089	postief advies	37	einde 2010	1 november 2010	ambtelijk afhandelen	beantwoording vragen akkoord bevonden				1
2009.III.08.090	Postief advies	33	1 oktober 2010	1 oktober 2010	23 september 2009					1
2009.III.08.091	Postief advies	33	30 september 2011	1 oktober 2010	23 september 2009					1
2009.III.08.092	Postief advies	33	1 oktober 2010	1 oktober 2010	23 september 2009					1
2009.III.08.093	interne postief advies, ambt. afh.	3	1 oktober 2010		23 september 2009	1. verzoek spijter te verhoed. 2. Vermoeden, toediening van bandeden. 3. Toediening ongeïf ernstig. 4. Humane eindp. 5. Beantwoording aantal dieren 6. raad out ontbreekt.				1
2009.III.08.093	Postief advies	3	1 oktober 2010		ambtelijk afhandelen	beantwoording vragen akkoord				1
2009.III.08.094	Postief advies	33	einde 2011	1 oktober 2010	23 september 2009					1
2009.III.08.094	Postief advies	30	1 december 2011		23 september 2009	Reel. Brief van typefout in bijl. aanvraag d.d. 13-10				1
2009.III.08.095	Postief advies	36			28 oktober 2009	1. aanvraag niet geven door proefdiariskundige 2. Doe mist brede context. 3. Advies keuze van minder basale aanpak 4. verzoek aanpak aanvraag				1
2009.III.08.096	aangehouden	36			16 december 2009	De DEC vindt uw antwoord onbevredigend. Verzoekt contact op te nemen met prof. F.				1
2009.III.10.096	continuïteit aangehouden	36			28 oktober 2009					1
2009.III.10.097	postief advies	1		1 november 2010	28 oktober 2009					1
2009.III.10.098	postief advies met opmerking	30	1 november 2010	1 november 2010	28 oktober 2009	Verzoek om de proefdiariskundige, te verscherpen wanneer u met de exp. Begint				1
2009.III.10.099	postief advies met opmerkingen	26	26 november 2010	1 november 2010	14 oktober 2009	C. niet bekend at 12 bevoegd, dienen zoveel mogelijk belonen goed gedrag				1
2009.III.10.099	postief advies	26	26 november 2010	1 november 2010	proefdiariskundige	verzoek om de inoculatie dosis te verhogen				1
2009.III.10.100	niet in behandeling genomen	5	1 november 2010		28 oktober 2009	1. Niet ingediend als nieuwe aanvraag 2. Duidt formulieren gebruikt. Verzoek nieuwe aanvraag in te dienen				1
2009.III.10.100	postief advies met opmerking	5	1 november 2010	1 december 2010	25 november 2009	Geen bestemming voor solitaire huis.				1
2009.III.10.101	postief advies met opmerking	33	1 oktober 2010	1 november 2010	28 oktober 2009	K. niet bekend art. 12				1
2009.III.10.101	Postief advies voor wijziging	33	1 oktober 2010	1 november 2010	proefdiariskundige	conclude voor specificiteit (OVA) versagen door een HSP co-induce (variacol)				1
2009.III.10.102	Postief advies voor delen C8, C9, C10	30	3 juli 1995	1 november 2010	28 oktober 2009	1. contact opnemen met proefdiariskundige. Bij start 2. Ontbrekt stals in beaansamenstelling 3. Frequentie bijlagen dienen aanpassen. 4. Deel C10 ongeïf matig.				1
2009.III.10.102	postief advies reeds gegeven	30	3 juli 1995	1 november 2010	25 november 2009	beantwoording vragen				1
2009.III.10.102	Postief advies voor delen C8, C9, C10	30	3 juli 1995	1 november 2010	16 december 2009	opnieuw beantwoording = akkoord				1
2009.III.10.103	Aangehouden	33	1 november 2010		26 oktober 2009	1. Verzoek contact op te nemen met prof. F. 2. Correctie Alpha 3. K. niet bekend art. 9				1
2009.III.10.103	Postief advies met opmerkingen	33	1 november 2010	1 januari 2011	25 november 2009	Beantwoording = akkoord. Advies onder voorwaarden de los gegeven worden vertrouwelijk aan de DEC voorafgeleid. Enz. zin brief.				1
2009.III.10.104	Postief advies	12	15 november 2010	1 november 2010	28 oktober 2009					1
2009.III.10.104	Postief advies voor wijziging	12	15 november 2010	1 november 2010	proefdiariskundige	Modeling del A en J. beelden at. 12 bevoegd zijn. Geen brief nodig				1

[illegible]

Lekensamenvattingen van Kamer I (2009) van vergunninghouders UU en UMC Utrecht

(Aandachtsgebieden: Beeldvorming, Gedrag en Hersenen, GGO's)

Vergadering 14 januari 2009

Titel studie: Neuronale activiteit gerelateerd aan geheugen bij jonge zebravinken

DEC nummer: 2009.I.01.001

Zangvogels (zoals zebravinken) moeten hun liedje leren van een volwassen soortgenoot (meestal de vader). Werk in in het laboratorium heeft aangetoond dat een bepaald deel van de hersenen (analoog aan de auditieve hersenschors van de mens) waarschijnlijk de plaats is waar het geheugen van het liedje is opgeslagen. Echter, dit onderzoek is uitgevoerd aan volwassen dieren die hun liedje reeds hebben geleerd. In het voorgestelde onderzoek zullen de onderzoeker de activiteit van de hersenen bekijken bij jonge zebravinken, die nog bezig zijn met het leren van het liedje van hun vader. Dit experiment zal belangrijke gegevens opleveren over hoe het brein geleerde informatie verwerkt en opslaat.

Titel studie: De rol van sema7A in inductie van activiteits-afhankelijke synaptische plasticiteit in hippocampale CA1 pyramidale neuronen.

DEC nummer: 2007.I.04.067/vervolg3

Ontwikkelingsstoornissen van de hersenen kunnen zich manifesteren in gedragsafwijkingen bij kinderen en jong volwassenen. Recentelijk zijn subtiele morfologische (synaptische) veranderingen gevonden in de hersenen van patiënten met ontwikkelingsstoornissen zoals autisme en schizofrenie. Deze veranderde neuronale connectiviteit wordt gezien als een mogelijk substraat voor de bovengenoemde gedragsafwijkingen. Het is daarom belangrijk te achterhalen welke moleculaire mechanismen normaal ten grondslag liggen aan het tot stand komen van neuronale connectiviteit en vervolgens welke van deze mechanismen zijn aangedaan in autisten en/of schizofrene patiënten. De ontwikkeling van zenuwbanen en het tot stand komen van synaptische verbindingen wordt gereguleerd door zogenaamde 'axon guidance eiwitten'. Het doel van dit onderzoek is om de functie te identificeren van semaphorin-7A, een 'axon guidance eiwit', in neuronale connectiviteit.

Titel van de studie: Neuroprotectie door hypothermie

DEC-nummer: 2007.I.11.132/vervolg2

Jaarlijks krijgen honderden voldragen pasgeborenen in Nederland te maken met de gevolgen van ernstig zuurstoftekort tijdens de geboorte (hypoxie-ischemie (HI)) zoals motorische en verstandelijke handicaps, blindheid en epilepsie of zelfs overlijden. Recent is koeling ("hypothermie") geïntroduceerd als middel om hersenschade te beperken. Koeling reduceert het percentage kinderen met een slechte uitkomst van 65% naar 45%. Een groot deel van de kinderen houdt echter een ernstig ontwikkelingsprobleem. In de huidige studie willen de onderzoekers als voorloper van uitgebreidere studies bekijken of koeling bij de pasgeboren rat hersenschade reduceert (wanneer ze dit bekijken met microscopie) en of dit resulteert in een betere hersenfunctie op jong volwassen leeftijd. De hersenfunctie zal onderzocht worden met behulp van een aantal gedragstesten. Deze gedragstesten zullen o.a. gebruik maken van de natuurlijke nieuwsgierigheid van de dieren en de wil om voedsel te zoeken. Wanneer koeling inderdaad een vermindering van schade en een verbetering van hersenfunctie bewerkstelligt, willen ze in de toekomst tijdens koelen (genees)middelen toedienen om bescherming tegen hersenschade te optimaliseren.

Titel studie: Maternal care influence in the development of eating disorders

Invloed van maternale zorg op de ontwikkeling van eetstoornissen

DEC nummer: 2009.I.01.002

Eetstoornissen zijn complexe psychiatrische aandoeningen waar patiënten allerlei gedragseigenschappen vertonen, zoals, verhoogde angst, hyperactief en obsessief-compulsief gedrag en veranderde appetijt. Deze eigenschappen komen ook voor in andere aandoeningen, zoals in obsessief-compulsieve stoornissen en depressie. Tweeling- en familie studies hebben aangetoond dat zowel genetische als omgevingsfactoren een belangrijke rol spelen bij de ontwikkeling van

eetstoornissen, maar causale interacties tussen omgeving en genen zijn nog niet gevonden. Met een nieuwe preklinische studie bij muizen bekijken de onderzoekers in hoeverre maternale zorg, lichaamsgewicht, en genetische achtergrond bijdragen aan de ontwikkeling van pathofysiologische processen van anorexia.

Titel studie: Farmacologische validatie van schuilgedrag in de thuishooi als predictor voor psychopathologische aandoeningen

DEC nummer: 2009.I.01.003

Stoornissen in de expressie van activiteit, angst en sociaal gedrag vormen een belangrijk klinisch probleem. Aangezien ziektebeelden als bijvoorbeeld angststoornissen een sterke genetische basis hebben, hopen de onderzoekers de genetische achtergrond hiervan te ontrafelen en nieuwe, effectieve farmacologische targets te identificeren. In eerder onderzoek is een kandidaat gen gevonden (in de muis) dat betrokken is bij de regulatie van schuilgedrag. Dit gen is bij mensen gelinkt aan manische depressiviteit. In deze studie zal het fenotype in de muis verder gevalideerd worden door toediening van stoffen die momenteel bij mensen met gedragsstoornissen en depressie gegeven worden. Hiermee zal worden getracht het muismodel voor manische depressiviteit verder te ontwikkelen en te valideren.

Titel studie: Neurochemical characterisation and deep brain stimulation in an animal model for obsessive-compulsive behavior

Hoogfrequente elektrische stimulatie in een diermodel voor compulsief gedrag

DEC nummer: 2009.I.01.004

Achtergrond: Obsessive Compulsive Disorder (OCD) is een chronische psychiatrische aandoening die bij 2-3% van de bevolking voorkomt. Kenmerkend voor deze aandoening zijn dwanggedachten (obsessies) en/of dwanghandelingen (compulsies). Obsessies zijn terugkerende, aanhoudende en hinderlijke gedachten of beelden die uit angst en onrust veroorzaken. Compulsies zijn zowel fysieke als mentale handelingen met een ritueel karakter die stereotiep worden uitgevoerd om de angst en het ongemak die door de obsessie worden veroorzaakt, te verminderen. Hoogfrequente elektrische stimulatie (HFS) van de hersenen is een veelbelovende behandelingsmethode voor moeilijk behandelbare OCD patiënten.

Doel/Hypothese: Inzicht in de werkingsmechanismen van HFS kan belangrijke inzichten verschaffen in de onderliggende neurobiologische mechanismen van OCD en is van groot belang voor de verdere ontwikkeling van HFS als behandelingsmethode.

Opzet van onderzoek: HFS wordt toegepast in verschillende hersengebieden waarbij de dieren in een normale situatie gehuisvest zijn en waarbij ze in een gedragsmodel voor compulsief gedrag gehuisvest zijn.

Titel studie: Pharmacological MRI of cocaine-induced brain activation in serotonin transporter knock-out rats

Onderzoek naar de rol van serotonine bij het gebruik van cocaïne in een serotonine transporter knock-out rat.

DEC nummer: 2007.I.07.098 en 2007.I.07.098/vervolg1

Het doel van dit onderzoek is het verkrijgen van inzicht in de rol van serotonine, een chemisch stofje dat in de hersenen boodschappen doorgeeft, bij de belonende effecten van cocaïne. Literatuur bevindingen geven aan dat serotonine een belangrijke rol speelt, maar welke rol is nog onduidelijk. Recentelijk is op het Hubrecht Instituut (Utrecht) een unieke serotonine transporter knock-out rat gegenereerd door middel van chemische (ENU) mutagenese. Deze knock-out rat mist de serotonine transporter, wat leidt tot hoge serotonine concentraties in de hersenen. De knock-out rat is gedragsmatig overgevoelig voor cocaïne. Om te begrijpen hoe deze overgevoeligheid tot stand komt zal in dit experiment onderzocht worden welke hersengebieden in de knock-out ratten in vergelijking met wildtype controle ratten geactiveerd worden door cocaïne. Dit gaan de onderzoekers meten met behulp van een farmacologische MRI hersenscan, waarbij de bloed circulatie onder invloed van cocaïne in de hersenen in kaart kan worden gebracht.

Titel studie: Controlled and automatic processing in macaque prefrontal cortex

Onderzoek naar de onderliggende mechanismen van automatiseringsprocessen in de hersenschors bij apen

DEC nummer: 2007.I.01.004

Schizofrenie veroorzaakt in de maatschappij veel overlast en is de ziekte met hoge maatschappelijke kosten. De behandelingen die op dit moment voorhanden zijn, zijn niet toereikend. De medicijnen die er zijn hebben veel bijwerkingen waardoor veel patiënten medicijnen niet willen blijven slikken, met alle gevolgen van dien. Hoe schizofrenie ontstaat en wat er precies gebeurt in de hersenen tijdens psychoses is grotendeels onbekend.

Het blijkt dat schizofrenen moeite hebben met taken waarbij iets kort moet worden onthouden en dat hersenprocessen die betrokken zijn bij het leren van deze taken zijn gestoord. In dit onderzoek proberen de onderzoekers te achterhalen wat de basale mechanismen zijn van automatiseringsprocessen in de hersenschors door de activiteit van individuele neuronen te meten. In het project worden dezelfde type experimenten uitgevoerd bij patiënten, gezonde proefpersonen en proefdieren. Dit maakt het mogelijk bevindingen direct met elkaar te vergelijken.

Titel studie: Spatial abstraction in macaque prefrontal cortex

Onderzoek naar onderliggende mechanismen van het verwerken van ruimtelijke informatie in de hersenschors bij apen

DEC nummer: 2007.I.01.005

In deze studie willen de onderzoekers de hypothese testen of het abstraheren en categoriseren van ruimtelijke informatie in de evolutie een pre-cursor is geweest van taalverwerving. Bij de mens wordt taal met name in de rechter hersenhelft verwerkt. Met de fMRI experimenten bij makaken kunnen de onderzoekers testen of een dergelijke lateralisatie ook aanwezig is bij het verwerken van spatiële informatie bij makaken. Dit zou er op kunnen wijzen dat taal is ontstaan uit mechanismen die betrokken zijn bij het verwerken van spatiële informatie. Door middel van afleidingen van individuele neuronen kunnen de onderzoekers een directe relatie leggen tussen eigenschappen van zenuwcellen en het waarnemen van de ruimte. De resultaten van deze studie zullen direct vergeleken worden met experimenten bij gezonde proefpersonen en patiënten. Uiteindelijk geeft deze studie meer inzicht hoe ruimtelijke waarneming in de hersenen plaatsvindt. Deze kennis kan van belang zijn voor bijvoorbeeld patiënten die na hersenschade of een hersenberoerte een gedeelte van de ruimte niet meer kunnen waarnemen (zogeheten 'hemi-neglect' patiënten).

Titel studie: Taakafhankelijkheid van bewegingsdetectie

DEC nummer: 2009.I.01.005

Een belangrijke taak van de hersenen is om informatie uit de omgeving om te zetten in zinvol gedrag. Het is hierbij belangrijk om uit de grote hoeveelheid informatie die beschikbaar is een selectie te maken die afhangt van de omstandigheden waar het dier zich in bevindt en het doel dat het wil bereiken. In deze studie bekijken de onderzoekers hoe dit selectieproces in de hersenen plaatsvindt en welke mechanismen daarbij een rol spelen. Zij gebruiken hierbij visuele stimuli die op twee manieren te interpreteren zijn (denk als voorbeeld aan het plaatje van een jonge en een oude vrouw in één figuur dat je op twee manieren kan zien). De interpretatie van dergelijke ambigue beelden staat ook onder controle, door je aandacht te verschuiven van het ene naar de andere interpretatie. In dit onderzoek willen de onderzoekers er achter komen hoe deze aandachtsverschuiving plaatsvindt. Hiertoe trainen ze rhesus makaken om naar ambigue beelden te kijken en meten tegelijkertijd in de hersenen hoe zenuwcellen hierop reageren. Dit onderzoek is ondermeer van belang en toepasbaar bij diagnostiek en behandeling van stoornissen bij de mens op het gebied van aandacht (denk daarbij bijvoorbeeld aan ADHD-kinderen en patiënten die na zwaar hersenletsel problemen krijgen bij multi-tasking en drukke omgevingen).

Titel Studie: Gadofluorine M to monitor atherosclerotic plaque regression with MRI

Gadofluorine als contrastmiddel om atherosclerotische afwijkingen met MRI beter in beeld te brengen

DEC nummer: 2009.I.01.006

Aderverkalking is de oorzaak van hart- en vaatziekten zoals acuut coronair syndroom en herseninfarct. Hart en vaatziekten zijn de belangrijkste oorzaak van sterfte in de westerse wereld, verantwoordelijk voor circa 35% van alle sterfgevallen. Magnetische resonantie beeldvorming wordt

in toenemende mate gebruikt om het stadium van atherosclerose in beeld te brengen. Voorafgaande dierexperimenteel onderzoek heeft aangetoond dat een gericht contrastmiddel genaamd Gadofluorine M, de atherosclerotische afwijkingen beter in beeld brengt. Huidig onderzoek is opgezet om na te gaan of het mogelijk is met Gadofluorine aan te tonen dat atherosclerotische afwijkingen stabiliseren c.q. verdwijnen.

Titel studie: Spontane regeneratie van het vestibulair zintuigepitheel

DEC nummer: 2007.I.07.093/vervolg1

Een vervelende bijwerking van antibiotica is dat bepaalde antibiotica de haarcellen van het gehoor en evenwicht aantasten. Hierdoor treden vaak gehoor- en evenwichtsklachten op. Uit de literatuur blijkt dat het verlies aan haarcellen in het gehoororgaan irreversibel is. Het verlies in het evenwichtorgaan blijkt echter gedeeltelijk reversibel te zijn. In deze studies wordt eerst deze reversibiliteit (het spontane regeneratieproces) na toxische schade bestudeerd, vervolgens wordt bekeken of dit proces bespoedigd kan worden met bepaalde farmaca (neurotrofe stoffen). Mocht dit zo zijn dan kunnen patiënten met schade aan het evenwichtsorgaan (opgelopen door toediening van antibiotica) hier baat bij hebben.

Titel studie: Mechanism underlying CRF-mediated disruption of prepulse inhibition

Onderliggende mechanismen van CRF hyperactiviteit

DEC nummer: 2007.I.04.068/vervolg1

Affectieve stoornissen, zoals depressie, zijn ernstige chronische ziektes. Behandeling is echter vaak niet effectief. Daarom is meer kennis nodig over de hersenmechanismen die betrokken zijn bij de ontwikkeling van affectieve stoornissen. Veranderingen in het corticotropin-releasing factor (CRF) systeem lijken een belangrijke rol te spelen in de ontwikkeling van affectieve stoornissen en de aanwezigheid van psychotische symptomen binnen deze patiënten groep. Hoe hyperactiviteit van dit systeem leidt tot de ontwikkeling van deze stoornissen is echter nog onbekend. Daarom willen de onderzoekers bekijken hoe CRF hyperactiviteit resulteert in veranderingen in affectieve staat en psychotische symptomen en welke deel van het CRF systeem het meest belangrijk is in dit proces. Uit een eerdere studie binnen dit project is gebleken dat één specifiek hersengebied belangrijk is bij het ontstaan van CRF-geïnduceerde psychotische symptomen, namelijk de basolaterale amygdala. In deze studie willen de onderzoekers eerder gevonden effecten repliceren en onderzoeken wat er precies verandert in dit gebied en in de gebieden die signalen ontvangen vanuit de basolaterale amygdala. Deze studie zal het inzicht in de hersenmechanismen die betrokken zijn bij de ontwikkeling van psychotische symptomen vergroten. De kennis die voortkomt uit deze onderzoekslijn kan daarom bijdragen aan de ontdekking van nieuwe farmacologische aangrijpingspunten en de ontwikkeling van doeltreffender medicatie.

Titel studie: Role of serotonin in CRF-mediated alterations in affective state

Onderzoek naar de rol van stress bij de ontwikkeling van angststoornissen

DEC nummer: 2009.I.01.007

Stress speelt een belangrijke rol bij het ontstaan van angststoornissen. Maar hoe stress tot de ontwikkeling van ziekte leidt is onbekend. In dit onderzoek worden transgene muizen gebruikt die een hoge concentratie van een bepaalde stress factor, corticotropin-releasing factor (CRF), in hun hersenen hebben. Deze muizen vertonen angstiger gedrag. In deze studie zal de interactie tussen CRF en een neurotransmitter welke belangrijk lijkt bij de ontwikkeling van angststoornissen (serotonine), bestudeerd worden, zowel op het niveau van gedrag als op cellulair niveau. Deze studie zal de kennis over de link tussen stress en de ontwikkeling van angststoornissen vergroten en daarmee bijdragen aan de ontwikkeling van doelmatiger farmacologische behandeling.

Titel studie: De rol van ontstekingsreacties en immuunmodulerende therapie bij ischemische hersenschade in patiënten met een subarachnoidale bloeding

Een onderzoek naar neuroprotectie van laboratorium tot klinische praktijk

DEC nummer: 2007.I.12.134

Achtergrond: Het ontstekingsproces speelt een belangrijke rol bij het ontstaan van hersenschade na een hersenvliesbloeding. Vooronderzoek heeft uitgewezen dat er een relatie bestaat tussen Tumor Necrosing Factor-alfa (TNF) en secundaire hersenschade na een hersenvliesbloeding.

Doel/hypothese: THC en interferon- β zijn stoffen die een ontstekingsremmend effect hebben. Zij remmen dan ook de productie van TNF. De effectiviteit van deze stoffen ten aanzien van het voorkomen van hersenschade zal worden getoetst in een door de onderzoekers ontwikkeld model van hersenvliesbloeding.

Opzet onderzoek: In klinisch onderzoek willen de onderzoekers de relatie tussen TNF en hersenschade bevestigen en bepalen of IFN de productie van TNF onderdrukt en veilig is bij patiënten met een hersenvliesbloeding. Voordat IFN bij patiënten met een hersenvliesbloeding kan worden gegeven moet de veiligheid en effectiviteit bij proefdieren zijn aangetoond.

Titel studie: Pharmacology in fear potentiated startle in rats

Het testen van mogelijk nieuwe geneesmiddelen tegen angststoornissen met behulp van een diermodel dat de schrikreflex meet.

DEC nummer: 2007.I.06.090

Achtergrond: Een op de tien mensen heeft last van angststoornissen. Hoewel bepaalde typen angststoornis goed te behandelen zijn met psychotherapie en medicatie, zijn er ook minder goed behandelbare angststoornissen. Bovendien hebben bestaande angstmiddelen veel ongewenste bijwerkingen.

Doel/hypothese: In deze studie wordt de angstremmende werking van nieuwe typen angstmiddelen onderzocht, om vast te stellen in hoeverre zij gebruikt kunnen gaan worden voor de behandeling van angststoornissen.

Opzet onderzoek: Voordat nieuwe geneesmiddelen op mensen kunnen worden getest, moet eerst een gunstig effect zijn aangetoond in proefdieren. De schrik reflex test die gebruikt wordt geeft naast een maat voor de hoeveelheid angst, tegelijkertijd ook informatie over eventuele bijwerkingen van farmaca.

Titel studie: Effects of an oxytocin receptor antagonist on sexual behavior of male rats

Effecten van een oxytocine antagonist in een rattenmodel voor premature ejaculatie

DEC nummer: 2008.I.09.058/vervolg1

Premature ejaculatie is de meest voorkomende seksuele stoornis onder mannen van 18 tot 59 jaar en de huidige behandeling bestaat voornamelijk uit een bepaalde klasse antidepressiva, de SSRI's. Deze moeten echter chronisch worden geslikt met alle nadelen van dien (bijwerkingen). Recentelijk is gevonden dat oxytocine betrokken is bij diverse aspecten van ejaculatie en orgasme. Daarnaast zouden oxytocine antagonisten remmend kunnen werken op de ejaculatie en dus bruikbaar zijn bij premature ejaculaties. In het huidige onderzoek wordt een oxytocine antagonist getest in een rattenmodel van premature ejaculatie.

Titel studie: Interne training MRI en experimentele diermodellen voor hersenaandoeningen

DEC nummer: 2009.I.01.009

Beroerte is de belangrijkste oorzaak van invaliditeit in onze samenleving, en na hartinfarcten de belangrijkste doodsoorzaak. Door gebruik van diermodellen wordt gezocht naar nieuwe behandelmethoden en gespecialiseerde diagnostiek (door middel van MRI), die eenvoudig vertaalbaar zijn naar de kliniek. Via dit protocol worden betrokken onderzoekers en biotechnici opgeleid om de gebruikte diermodellen en in vivo MRI protocollen uit te voeren. Daarnaast worden ondersteunende technieken aangeleerd. Na deze training kunnen betrokken onderzoekers en biotechnici participeren in de onderzoekslijnen binnen de betrokken afdeling.

Titel studie: Farmacologische en toxicologische eigenschappen van Ion kanalen

Farmacologische en toxicologische eigenschappen van Ionkanalen

DEC nummer: 2007.I.10.113/vervolg1

Achtergrond: Om te communiceren moeten zenuwcellen signalen versturen en ontvangen. Voor de signaalontvangst worden zgn. 'receptor-gekoppelde ion kanalen' gebruikt. Echter, het functioneren van deze ion kanalen kan worden beïnvloed door bijv. medicijnen, drugs en milieucontaminanten

Doel/hypothese: Hypothese is dat medicijnen en milieucontaminanten de binding van de lichaamseigen signaalstoffen aan de ionkanalen kunnen remmen en zo dus de signaalontvangst verstoren, met als gevolg verstoorde communicatie tussen zenuwcellen

Opzet onderzoek: De zgn. ion kanalen kunnen tot expressie worden gebracht in onbevuchte (Xenopus) oocyten. Met elektrofysiologische technieken kan vervolgens het functioneren van deze ion kanalen in aan- en afwezigheid van giftige stoffen worden bestudeerd om te komen tot een betere risicobeoordeling.

Vergadering 11 februari 2009

Titel studie: De neurale substraten van initiatie van eetgedrag

Het ontrafelen van de processen in de hersenen die betrokken zijn bij initiatie en motivatie van eetgedrag

DEC nummer: 2007.I.06.079

In de huidige samenleving komen eetstoornissen steeds vaker voor. Mensen die lijden aan een eetstoornis hebben een verstoorde balans van energie-inname en energieverbruik. Door te kijken welke groepen zenuwcellen in bepaalde hersengebieden actief zijn voorafgaand aan een verwachte maaltijd, krijgen de onderzoekers een beter beeld van de processen die betrokken zijn bij de initiatie en motivatie van eetgedrag en verstoord zijn bij mensen met een eetstoornis. Ratten die elke dag op hetzelfde tijdstip beperkt beschikking hebben over voedsel, vertonen anticipatoir gedrag (hyperactiviteit). De actieve zenuwcellen tijdens anticipatie geven ons een indicatie welke processen hierbij betrokken zijn en hoe deze motivatie/initiatie beïnvloed kan worden. Dit gedrag kan alleen in proefdieren bestudeerd worden.

Titel studie: Prepuls inhibitie in DBA/2 muizen - rol van CRF en dopamine

De rol van corticotropin releasing factor (CRF) in verstoorde informatieverwerking van DBA/2 muizen en CRF-dopamine interacties

DEC nummer:2009.I.02.010

Achtergrond: Transgene muizen met overactief CRF-systeem hebben een verstoorde informatieverwerking - die geassocieerd wordt met psychose. In deze studie wordt gekeken naar de rol van CRF in de informatieverwerking van DBA/2 muizen en de mogelijke interactie met de boodschapperstof dopamine.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen vaststellen of blokkeren van de signaaloverdracht van CRF-receptoren in de hersenen van DBA/2 muizen leidt tot een verbetering van de informatieverwerking en of dit effect versterkt wordt als tegelijkertijd ook dopamine receptoren geblokkeerd worden.

Opzet onderzoek: Muizen krijgen een stof toegediend die de CRF-signalering in de hersenen reduceert, alleen of samen met stoffen die dopamine receptoren blokkeren. Vervolgens meten de onderzoekers wat er met de informatieverwerking gebeurt. Op deze wijze hopen ze meer inzicht in processen te verkrijgen die ten grondslag liggen aan stoornissen in informatieverwerking zoals gezien bij psychose.

Titel studie: Het in vivo karakteriseren van het neuroinflammatoire proces in muizenhersen met behulp van doelgerichte MRI contrastmiddelen

DEC nummer:2008.I.01.005 en 2008.I.01.006

Achtergrond: Hersenberoerte is een ziekte die gepaard gaat met een hoog aantal doden en invaliden. Na een hersenberoerte komt een ontstekingsproces op gang, dat mede verantwoordelijk is voor de uiteindelijke hersenschade en de daarop volgende invaliditeit.

Doel/Hypothese: Het verkrijgen van kennis over het ontstekingsproces na een beroerte met behulp van moleculaire MRI contrastmiddelen. Dit kan mogelijk bijdragen aan het ontwikkelen en/of optimaliseren van therapeutische strategieën ter bevordering van het herstel na een hersenberoerte.

Opzet onderzoek: Het proces van neuroinflammatie is een complexe werking van verschillende factoren in de hersenen, om dit te bestuderen is een diermodel nodig. Er wordt een moleculair MRI contrastmiddel dat gericht is op een inflammatie marker getest op het vermogen om ontsteking door verschillende cytokinen te detecteren.

Titel studie: Role of prostaglandin receptor subtypes in chronic hyperalgesia in mice with reduced GRK2 in nociceptors

Rol van prostaglandine receptor subtypen in chronische ontstekingspijn in muizen met laag GRK2 in de perifere sensorische neuronen

DEC nummer: 2007.I.09.108/vervolg12

Achtergrond: Ontstekings geïnduceerde verhoogde gevoeligheid voor hitte stimulatie komt veel voor bij chronische ontstekingsprocessen en is een belangrijke klacht van deze patiënten. Beter begrip van het onderliggende mechanisme is nodig voor ontwikkeling van nieuwe behandelmethoden.

Doel/hypothese: De hypothese is dat de chronische pijn die ontstaat in ons muizen model na injectie van de ontstekingsstof PGE2 veroorzaakt wordt door gebruik van specifieke PGE2 receptoren.

Opzet onderzoek: Normale muizen ontwikkelen alleen kortdurend pijn. Ontstekingspijn kan in muizen geïnduceerd worden door een ontstekingsstof of specifieke receptor(ant)agonisten in de poot te spuiten. Dit geeft geen spontane pijn, maar maakt de muizen gevoeliger voor een pijnlijke hitte stimulatie. De hitte prikkel wordt gestopt, zodra de muis aangeeft dat de prikkel pijnlijk is en de tijd wordt gemeten.

Titel studie: Rol van GRK2 in carrageenan geïnduceerde hyperalgesie

Rol van GRK2 in ontstekings geïnduceerde overgevoeligheid voor pijnprikkel.

DEC nummer: 2007.I.09.108/vervolg13

Achtergrond: Eerdere resultaten hebben laten zien dat het eiwit GRK2 zeer belangrijk is in de regulatie van de duur en sterkte van overgevoeligheid voor pijnprikkel die door een individueel ontstekingsstofje worden geïnduceerd.

Doel/Hypothese: Onderzoeken of GRK2 verlaging in verschillende celtypen identieke effecten heeft op pijnovergevoeligheid geïnduceerd door een ontsteking die gepaard gaat met een grote verscheidenheid van ontstekingsstofjes in vergelijking met een ontsteking met een enkel ontstekingsstofje.

Opzet onderzoek: In de poot van muizen met verlaagd GRK2 in verschillende celtypen wordt een ontsteking geïnduceerd. Hierna wordt de ontwikkeling van pijnovergevoeligheid gevolgd. In dit onderzoek wordt er ook gekeken wat het effect is van remming van ontstekingscellen in het ruggenmerg als mede de remming van een eiwit betrokken in cel signalering.

Titel studie: Social learning of food and demonstrator preferences

Sociaal leren van voedsel en 'demonstrator' voorkeuren.

DEC nummer: 2007.I.11.127

Achtergrond: Veel diersoorten, waaronder vissen, leren van hun soortgenoten in een groep. De onderzoekers willen begrijpen wat vissen van elkaar kunnen leren, welke mechanismen hieraan ten grondslag liggen en of vissen een voorkeur hebben voor het leren van bepaalde individuen.

Doel/Hypothese: Twee vragen: kunnen vissen een voorkeur leren voor een nieuw voedseltype na interactie met groepsgenoten en hebben vissen een voorkeur om te leren van succesvolle individuen. Hieruit zou kunnen blijken dat er een mechanisme bestaat om de verspreiding van de beste info te bevorderen.

Opzet onderzoek: Het is onmogelijk om dit gedragsexperiment uit te voeren zonder dieren. Er is te weinig bekend over dit systeem om de experimenten te kunnen uitvoeren door middel van een simulatieprogramma. De onderzoekers hopen dat de kennis die vergaard zal worden over verspreiding van informatie door groepen in deze experimenten later verwerkt kan worden in wiskundige modellen.

Titel studie: Belonende waarde van voedsel als voorspelling voor reactie op een vet/suikerrijk dieet

De relatie tussen vet- en suikerrijke diëten die overgewicht veroorzaken en de motivatie voor lekker eten.

DEC nummer: 2007.I.09.110

Achtergrond: Net als mensen worden ook ratten op een dieet met vet en suiker te dik. Dieren met een vet/suikerrijk dieet vermeerderen hun voedselopname en worden obees. Als zij meer gemotiveerd zijn om te werken voor lekker voer, blijken zij ook meer van het vet- en suikerrijke dieet te eten. De hypothese is dat vet en suiker belonend werken en de homeostatische gewichtsregulatie (blijvend) kunnen overstemmen. Verschillende diëten leiden hierbij tot verschillende reacties.

Doel/hypothese: Het doel is inzicht verkrijgen in de neuropeptiden/ receptoren die hier de oorzaak van zijn.

Opzet onderzoek: De onderzoekers willen centraal (in ventrikel of lokaal) en/of perifeer farmaca toedienen om de motivatie te beïnvloeden en verschillende dieren vergelijken. Ook willen zij kijken naar de effecten van voedseldeprivatie op de motivatie bij dieren op een vet- en suikerrijk en controle dieet. Onderzoek van gedrag kan alleen in een intact dier en niet op cellijnen.

Titel studie: Refinement of the somatosensory-evoked potential model in the rat: Replacing the tight fitting jacket by a collar

Verfijning van het somatosensory-evoked potential model in de rat: het vervangen van het strak-passende jasje door een nekkraag.

DEC nummer: 2009.I.02.011

Achtergrond: Deze onderzoeksgroep heeft een model ontwikkeld, waarbij aan de hand van het meten van hersenactiviteit de mate van pijn bij dieren geschat kan worden. Hierbij wordt naar specifieke hersenpotentialen gekeken, na het toedienen van een pijnlijke prikkel op de staartbasis van de rat. Om te voorkomen dat de rat aan de stimulatiekabels knaagt, wordt er een jasje gebruikt waarin de rat zich niet meer kan omdraaien en dus niet meer bij zijn staartbasis kan komen.

Doel/hypothese: De huidige studie exploreert het gebruik van een 'nekkraag' als alternatief voor het jasje. Met een nekkraag heeft het dier meer bewegingsvrijheid tov het jasje en kunnen angstgerelateerde gedragingen ("freezing") gemeten worden. Zo kan er meer informatie uit een studie vergaard worden, zonder het aantal dieren te verhogen. Verwacht wordt dat de kwaliteit van de hersenpotentiaal-metingen gelijk blijft of beter wordt en het aantrekken en dragen van de nekkraag minder stressvol zal zijn in vergelijking met het jasje.

Opzet van onderzoek: Na toediening van een pijnprikkel zullen specifieke hersenpotentialen gemeten worden, waarbij de dieren de ene keer een jasje dragen (situatie 1), en de andere keer een nekkraag (situatie 2). De hersenpotentialen van beide situaties zullen dan met elkaar vergeleken worden. Dit vereist een (tot op hersenniveau) intacte verwerking van de pijnprikkel, waarvoor een levend, wakker dier nodig is. Een in vivo studie is dus noodzakelijk om de onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden.

Titel studie: Aanhoudende hyperalgesie in GRK2 muizen verminderen door behandeling met minocycline of fluorocitraat

DEC nummer: 2007.I.09.108/vervolg14

Achtergrond: GRK2 verlaging in GRK2+/- muizen zorgt voor chronische hyperalgesie na injectie van IL-1 in de poot, terwijl WT muizen alleen acute hyperalgesie (<24 uur) ontwikkelen. Uit eerder onderzoek weten de onderzoekers dat microglia een belangrijke rol spelen in deze chronische hyperalgesie.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen de chronische hyperalgesie verminderen door i.p. minocycline (microglia-remmer) of fluorocitraat (microglia en astrocyte remmer) te geven na IL-1beta injectie in de poot. Hierbij verwachten ze dat de chronische hyperalgesie in GRK2 muizen verdwijnt.

Opzet onderzoek: Ze geven IL-1 in de poot van de WT en GRK2 muizen om hyperalgesie te induceren. Vervolgens geven ze op dag 1, 2, 3 en 4 i.p. minocycline of fluorocitraat om de chronische hyperalgesie in GRK2 muizen te laten verdwijnen. Gevoeligheid voor hitte is geregeld op verschillende niveaus. Deze complexe interacties kun je alleen in dieren onderzoeken.

Titel studie: De effecten van transport op de fysiologie van mannelijke en vrouwelijke ratten

DEC nummer: 2008.I.01.004/vervolg1

Achtergrond: Transport is een grote stressor in het leven van een proefdier. Er is echter niet bekend welke effecten deze heeft en hoe lang de acclimatisatie-periode zou moeten bedragen.

Doel/hypothese: Het doel van dit onderzoek is het verkrijgen van inzicht in de effecten van stressoren die verbonden zijn met het transport van proefdieren van de fokker naar de onderzoeksfaciliteit. Er wordt naar gestreefd de stress te kwantificeren die een dier ondervindt bij inpakken en transporteren bij de fokker en bij het ontvangen, uitpakken en tijdens de quarantaine/acclimatisatie-periode bij de ontvangende faciliteit.

Opzet van onderzoek: Met dit onderzoek maken de onderzoekers gebruik van telemetrie-apparatuur die bloeddruk, hartslag, activiteit en ademhalingsfrequentie meet. Daarnaast wordt het bloed van de

dieren geanalyseerd op corticosteron (stresshormoon). Hiermee proberen ze de stress die veroorzaakt wordt door het transport te kwantificeren en de duur ervan te bepalen.

Titel studie: Rol van GRK2 en GRK6 in LPS-geïnduceerd depressie-achtig gedrag

Een nieuw mechanisme betrokken bij depressieve klachten tijdens ontstekingsziekten.

DEC nummer: 2008.I.02.015/vervolg1

Patiënten met ontstekingsziekten hebben een grotere kans op het ontwikkelen van depressieve klachten die het welbevinden van de patiënt verminderen. Ontstekingsstoffen spelen hierin een rol via een grotendeels onbekend mechanisme.

Doel/hypothese: Meer inzicht krijgen in de mechanismen betrokken bij ontstekings gerelateerde depressieve klachten in een goed beschreven diermodel. De hypothese is dat GRK2 en GRK6 een belangrijke rol spelen in het regelen van de duur van de depressieve klachten.

Opzet onderzoek: Mechanismen betrokken bij het ontstaan of beloop van gedragsveranderingen, zoals in dit geval depressieachtig gedrag, kunnen alleen onderzocht worden in proefdieren. Muizen met laag GRK2 of GRK6 en normale muizen krijgen een stof toegediend die ontsteking induceert en het gedrag wordt met behulp van specifieke testen op verschillende tijdstippen gemeten. .

Titel studie: Het effect van onthouding van triple reuptake inhibitors en amphetamine op ICSS thresholds

DEC nummer: 2008.I.06.047

Het huidige aanbod van antidepressiva is niet voldoende voor een effectieve behandeling van alle mensen met depressie. Ongeveer 30-40% van de patiënten reageert niet op de huidige selectieve serotonine reuptake inhibitors (SSRIs) die bovendien veel bijwerkingen veroorzaken. Veelbelovende nieuwe antidepressiva zijn triple reuptake inhibitors (TRIs), die naast een werking op serotonine en noradrenaline, ook werken op dopamine transmissie. Maar omdat deze stof op dopamine werkt is de angst bij veel onderzoekers dat het verslavend zal werken. Daarom is het een goede zaak om te onderzoeken of deze stoffen onthoudingsverschijnselen vertonen. Een goede methode die hiervoor gebruikt kan worden is intracraniale zelfstimulatie (ICSS). Bij ICSS kan het effect van stoffen op het beloningscentrum van het brein onderzocht worden. Op deze manier kan gekeken worden of dieren afhankelijk worden.

Titel studie: De moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan de vorming van neuronale connecties van het dopaminerge midbrein

DEC nummer: 2009.I.02.012

Achtergrond: Het onderzoek is gericht op actieve bestrijding van aandoeningen die in verband worden gebracht met afwijkingen van connecties in de hersenen. Dit onderzoek richt zich specifiek op het dopaminerge midbrein dat een rol speelt bij de ziekte van Parkinson, schizofrenie en depressie.

Doel/hypothese: De hoofddoelstelling van deze onderzoeksgroep is het vergroten van kennis over de ontwikkeling van neuronale netwerken (dopaminerge midbrein). Het doel van dit specifieke project is het vinden van moleculaire markers specifiek voor de substantia nigra en ventral tegmental area. Met dit onderzoek zal gezocht worden naar genen die selectief zijn voor de substantie nigra of ventral tegmental area.

Opzet onderzoek: Dit zal gedaan worden d.m.v. kleuringen die de expressie van deze genen in het brein zichtbaar maken. Deze kleuringen kunnen alleen op het brein worden gedaan en zijn niet toepasbaar op cellijnen.

Titel studie: Cerebrale pathologie in de gezonde hemisfeer van ratten met chronische focale epilepsie

DEC nummer: 2007.I.11.125

Achtergrond: D.m.v. epilepsiechirurgie worden kinderen met epilepsie effectief behandeld. Een hersenhelft wordt daarbij uitgeschakeld. Een dilemma bij deze ingreep is de keuze tussen vroege of late operatie.

Doel: een rattenmodel voor plaatselijke epilepsie karakteriseren met EEG-registraties en hoogveld-MRI.

Hypothese: Focale epilepsie bij de rat leidt tot pathologische veranderingen in de gezonde hersenhelft die afhankelijk zijn van leeftijd van ontstaan en de duur van de epilepsie.

Opzet onderzoek: Plaatselijke, niet behandelbare epilepsie is tot nu toe alleen nog maar geïnduceerd in een rattenmodel. Structurele hersenveranderingen zijn niet te onderzoeken met alternatieve technieken zoals celkweken en computermodellen. Epilepsie wordt opgewekt met tetanusinjecties in de hersenen en longitudinaal bestudeerd met hoogveld-MRI en EEGs.

Titel studie: The effect of a novel triple reuptake inhibitor on neurotransmitter levels in the prefrontal cortex of mice: a microdialysis study

Het effect van een nieuw antidepressivum op neurotransmitter levels in de prefrontale cortex van muizen

DEC nummer: 2009.I.02.013

De huidige antidepressiva werken hoofdzakelijk op serotonine, maar vertonen veel bijwerkingen. Nieuwe, veelbelovende antidepressiva zijn de triple heropnameremmers (TRIs) die niet alleen serotonine (5HT), maar ook dopamine (DA) en noradrenaline (NA) verhogen. De prefrontale cortex (PFC) is een belangrijk hersengebied in onderzoek naar depressie. De vraag is nu wat precies het effect is van dit nieuwe antidepressivum op de 3 genoemde neurotransmitters. In welke mate verandert deze TRI de levels van DA, NA en 5-HT in de PFC? Om dit te kunnen onderzoeken kunnen de onderzoekers bij muizen een microdialyse probe in de PFC zetten. Middels deze probe zijn gedurende een dag hersenmonsters af te nemen in vrij bewegende dieren. Na een aantal baseline samples wordt de TRI toegediend en wordt het effect op neurotransmitter gemeten.

Titel studie: Sociaal gedrag in relatie tot impulsiviteit en drugsverslaving

DEC nummer: 2008.I.03.024/vervolg1

Achtergrond: Er zijn grote individuele verschillen in de gevoeligheid voor drugsverslaving. Uit onderzoek is gebleken dat mensen met antisociale trekken een verhoogde mate van impulsiviteit vertonen en een grotere kans lopen om verslaafd te raken. Met name psychiatrische stoornissen met een antisociale component tijdens de vroege kinderjaren en adolescentie zijn een risicofactor voor verslaving.

Doel/hypothese: Dit onderzoek heeft tot doel om opheldering te geven over de relatie tussen sociaal gedrag, impulsiviteit en verslavingsgedrag, en welke processen in de hersenen hieraan ten grondslag liggen.

Opzet onderzoek: In dit project zal onderzocht worden of individuele verschillen in sociaal gedrag een voorspellende waarde hebben voor impulsief gedrag als risicofactor voor drugsverslaving. De inzet van proefdieren voor dit onderzoek is noodzakelijk om de directe en causale relatie tussen sociale ontwikkeling, impulsiviteit en drugsverslaving op te helderen en te onderzoeken welke processen in de hersenen hierbij betrokken zijn.

Titel studie: Functioneel herstel en veranderingen in corticale projecties tussen beide hemisferen na cerebrale ischemie in ratten gemeten met mangaan-versterkte MRI

DEC nummer: 2007.I.03.046

Achtergrond:

Na een beroerte vindt in veel gevallen gedeeltelijk herstel plaats. Het mechanisme hierachter is nog grotendeels onopgehelderd. Waarschijnlijk speelt de gezonde hersenhelft een belangrijke rol in dit functioneel herstel.

Doel/ hypothese: Het doel van deze studie is om met behulp van de MRI-tracer mangaan en andere neuroanatomische tracers (BDA, PHA-L en FR) verandering in connecties tussen de hersenhelften te visualiseren.

Opzet onderzoek: Een herseninfarct in de rat vertaalt zich naar de mens. Het volgen van neuronale tracers kan hierbij meer inzicht bieden in herstelmechanismen na een beroerte. Doordat meerdere (pathof)ysiologische processen betrokken zijn bij het herstel na een beroerte, kan dit alleen in het intacte proefdier onderzocht worden.

Titel studie: Validation of a new automated behavior analyses system (TSE Actimot) with OBX-, sham- surgery and untreated-animals

Onderzoek naar het gedrag van "depressieve/Alzheimer" ratten m.b.v. een, voor het instituut, nieuw, geautomatiseerd testsysteem: optimalisatie testomstandigheden.

DEC nummer: 2007.1.03.040/vervolg3

Achtergrond: De onderzoekers hebben nieuwe gedragsanalyse-apparatuur gekocht en ze hopen daarmee betere bepalingen (op het gebied van activiteit en leren/geheugen) te kunnen uitvoeren. Ze gaan deze gedragsmetingen doen in de OBX rat (hierbij is de olfactoire bulbus verwijderd en dit leidt tot depressie en leer en geheugen problemen), in schijn- en in niet-geopereerde dieren.

Activiteitsmetingen zullen worden uitgevoerd onder verschillende lichtcondities. De OBX rat is één van de belangrijkste diermodellen voor dit type onderzoek.

Doel/hypothese: 1) Ervaring krijgen met het werken met een nieuw geautomatiseerd gedragsanalyse systeem. 2) Het vinden van de juiste testcondities (het gaat hier vooral om de lichtcondities gedurende de test) voor de hyperactiviteitsmetingen. 3) Vaststellen of schijnoperaties echt nodig zijn. En 4), het opzetten van nieuwe leertesten.

Opzet van onderzoek: Drie groepen ratten zullen worden vergeleken in hun gedrag. Eerst zal hun openveld gedrag (in een ruimte van 48 x 48 cm) worden gemeten. Deze metingen zullen worden gedaan onder 4 verschillende lichtcondities. Leertesten: 1) hole-board. De ratten zitten in een testruimte met 16 gaten in de vloer. Ze moeten leren dat er een traktatie ligt in bepaalde gaten. 2)

Passieve vermijding. De dieren moeten leren te kiezen voor een verlichte ruimte en een donkere ruimte te vermijden waarin ze geschokt kunnen worden.

Dit onderzoek is onderdeel van het depressie/alzheimer onderzoek en kan niet onder celkweekcondities plaatsvinden.

Titel studie: instructie injecteren en opereren

DEC nummer: 2007.I.01.002

Het is van groot belang dat het werken met proefdieren op zorgvuldige wijze gebeurt. Door het onder begeleiding aanleren van injectie en operatie technieken wordt ervoor gezorgd dat alle medewerkers en stagiaires voldoende vaardig zijn om verantwoord met proefdieren te werken. Daarnaast is een goede beheersing van technieken nodig voor betrouwbare onderzoeksresultaten. Voor gedragsstudies moet het injecteren van de dieren zo stressloos mogelijk gebeuren. Daarom moeten mensen die meewerken binnen een experiment voldoende oefening hebben gehad voordat zij aan een experiment beginnen.

Titel studie: Uittesten van nieuwe gedragsopstellingen tbv het onderzoeksprogramma

De relatie tussen angst en het maken van efficiënte keuzes

DEC nummer: 2008.I.08.056/vervolg2

Achtergrond: Een voortdurende hoge mate van angst kan het dagelijks functioneren van mensen en dieren negatief beïnvloeden. Angststoornissen zijn een veelvoorkomend probleem, 25% van de bevolking krijgt op enig moment in het leven te maken met een angststoornis. Het is daarom van belang om inzicht te verkrijgen in de manier waarop angst het functioneren beïnvloedt en welke neurobiologische processen daaraan ten grondslag liggen.

Doel/hypothese: Het functioneren bestaat voor een belangrijk deel uit het maken van efficiënte keuzes op de lange termijn. Bij mensen zijn aanwijzingen gevonden dat angst het vermogen om de juiste keuzes te maken aantast. In dit onderzoek wordt bij dieren in detail bekeken hoe angst het maken van keuzes beïnvloedt en welke hersengebieden hierbij een rol spelen.

Opzet van onderzoek: Ratten worden getest op zowel hun mate van angstigheid als hoe ze in staat zijn efficiënte keuzes te maken in een leertaak. Daarna worden de hersenen onderzocht om te ontdekken welke hersengebieden een rol spelen en door welke stoffen dit wordt geregeld. Het is in mensen niet mogelijk om op dit detailniveau hersenonderzoek te doen. Daarom zijn proefdieren nodig. Wel worden ook mensen op gedrag getest in dit onderzoek, zodat er minder proefdieren nodig zijn.

Titel studie: gehoormechanismen bij de zebrabarbeel, Danio rerio

DEC nummer: 2008.I.01.002/vervolg1

Achtergrond: Het onderzoek naar de gehoorprestaties van vissen is interessant, omdat vissen redelijk tot zeer goed kunnen horen, terwijl ze niet over een slakkenhuis beschikken. Dat betekent dat de evenwichtsorganen moeten 'dubbelen' als gehoororgaan.

Doel/ Hypothese: Het vaststellen van de functies van de verschillende deelorganen van het labrynt (evenwichts- zowel als gehoororgaan).

Opzet onderzoek: De bekende "klassieke" (Pavloviaanse) conditionering. Een zwak geluid geeft geen spontane reacties. De visjes worden daarom geconditioneerd (getraind), waarbij een geluid steeds wordt gevolgd door een mechanische verstoring (rammelen aan de ophanging). Hierdoor associëren ze het geluid met de verstoring en reageren al op het geluid.

Titel studie: Local role of neuropeptides in disorders of energy balance

Lokale rol van neuropeptiden in eetstoornissen

DEC nummer: 2008.I.02.019

Achtergrond: Eetstoornissen (bijv anorexia) en obesitas vormen een groot probleem, vooral door de psychologische (bijvoorbeeld ontwikkeling van depressie, dwang- of angststoornissen) en lichamelijke gevolgen (bijvoorbeeld grotere kans op diabetes II of hart en vaatziekten). Het is grotendeels onbekend hoe biologische en genetische factoren bijdragen aan het ontwikkelen van eetstoornissen en obesitas.

Doel/hypothese: Door lokaal in het brein genen aan of uit te zetten (genexpressie) kunnen de onderzoekers bepalen hoe lichaamsgewicht en voedselinname geregeld worden.

Opzet onderzoek: Na de verandering in genexpressie worden de ratten gevolgd en wordt er gekeken naar de effecten op ondermeer lichaamsgewicht, -temperatuur, voedselinname en genexpressie in het brein de resultaten worden vergeleken met controle groep. Deze processen zijn alleen te bestuderen in een intact dier en dus niet in cellijnen.

Titel studie: Overexpressie van groeifactoren door mesenchymale stamcellen als therapie voor hypoxisch-ischemische hersenschade

DEC nummer: 2007.I.09.106/vervolg2

Achtergrond: Eerdere studies hebben aangetoond dat behandeling met stamcellen of groeifactoren na hersenschade een positief effect heeft op het gedrag van de dieren, maar de schade is nog steeds groot. Door de twee therapieën te combineren word de schade verminderd.

Doel/hypothese: Doel van het onderzoek is te bepalen of behandeling met stamcellen die groeifactoren tot overexpressie brengen na hersenschade het therapeutische effect van stamcellen kunnen vergroten en een betere bijdrage kunnen leveren aan functioneel herstel.

Opzet onderzoek: Na hersenschade zullen de stamcellen in het brein geïnjecteerd worden. Om te bepalen of groeifactor overexpressie leidt tot herstel, worden de dieren op 10 en 21 dagen na schade gedood. De complexe interactie tussen mesenchymale stamcellen en het milieu in de hersenen na schade is niet na te bootsen in een in vitro systeem of een computermodel.

Titel studie: Murine neurospheres as an in vitro model for neurodevelopment

Neurosferen als model voor hersenontwikkeling

DEC nummer: 2009.I.03.015

Diverse stoffen welke in mens en milieu worden teruggevonden hebben negatieve effecten op het gedrag en geheugen van muizen welke tijdens de hersenontwikkeling aan deze stoffen worden blootgesteld.

Het doel van deze studie is om een aantal processen, welke belangrijk zijn voor de hersenontwikkeling, te onderzoeken in neurosferen in plaats van in vivo, ter vermindering van het proefdiergebruik. De bruikbaarheid van dit in vitro model wordt onderzocht met een modelstof.

Neurosferen zijn bolvormige structuren welke bestaan uit meerdere cellen die worden geïsoleerd uit embryonaal hersenweefsel van muizen. Cel-heterogeniteit, groei en ontwikkeling in de neurosferen komt overeen met in vivo hersenontwikkeling, waardoor onderliggende mechanismen van verstoorde hersenontwikkeling hierin kunnen worden onderzocht.

Titel studie: Set-up of taste reactivity test to measure (an)hedonic impact in animals

Het opzetten van de taste reactivity test (smaak reactie test) als maat voor anhedonie (verlies van plezier) in dieren

DEC nummer: 2009.I.03.016

Achtergrond: In het afgelopen jaar is intracraniale zelf stimulatie (ICSS) opgezet als test om anhedonie te testen. ICSS is een techniek waarbij een elektrode in het beloningscentrum in de hersenen wordt geplaatst en het dier wordt getraind om dit gebied zelf te stimuleren. Door de stimulus stroomsterkte te variëren is een threshold te bepalen waarbij het dier nog reageert, deze threshold zegt iets over de mate van (an)hedonie in een dier en is uniek en stabiel in een dier. ICSS is een zeer betrouwbare test en zeer stabiel. Om anhedonie op een andere manier, minder invasieve manier te meten wordt een extra test opgezet (de smaak reactie test).

Doel/hypothese: Het doel is om de taste reactivity test op te zetten als maat voor anhedonie. Verwacht wordt dat deze test in de toekomst naast de ICSS test gebruikt kan worden als bevestiging om anhedonie te meten. Ook kan deze test door anderen gebruikt worden om snel anhedonie te meten.

Opzet van onderzoek: Dieren zullen verschillende suikerconcentraties of quinineconcentraties (bitter) in hun mond krijgen. Door het gedrag van de dieren op te nemen met videocamera en langzaam af te spelen kunnen verschillende gedragingen gescoord worden en kan hopelijk worden afgelezen hoe belonend de substantie is.

Titel studie: Validation of an implantable electrode design

De natuurlijke kunstmatige hand: validatie van een implanteerbaar elektrode ontwerp

DEC nummer: 2009.I.03.017

Achtergrond: Het doel van dit experiment is het verbeteren van de levenskwaliteit van geamputeerden, d.m.v. het ontwikkelen van een neuroprothese met verbeterde controle en feedback. Hierbij staat centraal het ontwikkelen van een contact met een afgesneden zenuw, waarmee zowel de activiteit van zenuwen gemeten kan worden als gestimuleerd. Hierbij zal gebruik worden gemaakt van het teruggroeien van zenuwen die plaatsvindt in de afgesneden zenuwuiteinden bij amputatie. Dit nieuwe ontwerp bootst de natuurlijke situatie na met als doel het sturen van de hergroei van zenuwuiteinden met een precisie die het mogelijk maakt nauwkeurig neuro-elektrisch contact met de buitenwereld te maken. Signalen van en naar het centrale zenuwstelsel kunnen dan worden gemeten en opgewekt zodat intuïtieve controle over de prothese kan worden bewerkstelligd.

Doel/hypothese: Het valideren van een in vitro ontwikkeld nieuw ontwerp in een in-vivo omgeving. Nadruk wordt gelegd op het gecontroleerd regenereren van zenuwen en het voorkomen van immuun- of degeneratieve reacties.

Opzet van onderzoek: Het doel is om aan te tonen dat eerder behaalde in-vitro resultaten kunnen worden gereproduceerd in levende ratten. De experimenten houden in dat de linker ischiadicuszenuw (sciatic nerve) wordt doorgesneden om te onderzoeken of de verwachte hergroei in het implantaat plaatsvindt. Op 14, 30 of 60 dagen na de implantatie zullen de proefdieren worden geëuthanaseerd om de hergroei en eventuele immuunreacties in detail te kunnen onderzoeken. De validatie van het implantaat kan alleen op levende proefdieren worden uitgevoerd.

Titel studie: G-eiwit gekoppelde receptoren en synaptische integratie in het midbrein

Effect van twee receptorsystemen op de activiteit van dopamine neuronen in het mesolimbische systeem

DEC nummer: 2007.I.04.062/vervolg2

Drugsverslaving en eetstoornissen zijn hersenziekten met grote medische en maatschappelijke gevolgen waar slechts beperkte behandelmethoden voor bestaan. Kennis die wordt opgedaan in dit onderzoek kan bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe behandelingen voor deze ziektes. Het doel van deze experimenten is het bestuderen van de invloed van een interactie tussen twee hersensystemen op een derde hersensysteem, te weten de invloed van orexin en cannabinoïden op het dopaminesysteem. Al deze systemen spelen een rol bij verslaving en eetstoornissen. In dit onderzoek worden in hersenplakjes de celnetwerken bestudeerd van hersensystemen.

Titel studie: Effecten van een 11-hydroxysteroid dehydrogenase-1 inhibitor (11-HD-1I) op olfactory-bulbectomie geïnduceerde hyperactiviteit

Nieuwe antidepressiva in een diermodel voor depressie

DEC nummer: 2007.I.01.020/vervolg1

Achtergrond: De behandeling van depressies met de huidige middelen is verre van optimaal. Bestaande antidepressiva hebben veel bijwerkingen en werken slechts beperkt.

Doel/hypothese: Het vinden van nieuwe werkingsmechanismen die nieuwe en betere antidepressiva zouden kunnen opleveren

Opzet onderzoek: Verwijdering van de reukkolven bij de rat leidt tot depressief gedrag.

Antidepressiva gaan dit tegen maar slechts na langdurige behandeling. Als een nieuwe stof wordt getest en die laat zo'n profiel zien dan wordt dit als een potentieel nieuw antidepressivum beschouwd.

Titel studie: Pattern and basis of functional MRI signals after stroke and cortical stimulation

Patroon en basis van functionele MRI signalen na een herseninfarct tijdens corticale stimulatie

DEC nummer: 2007.I.01.019/vervolg1

Achtergrond: Functionele MRI detecteert doorbloedingsresponsen in de hersenen en niet de eigenlijke hersenactiviteit. De elektrofysiologische basis en de invloed van een beroerte en het herstel op het patroon van fMRI signalen is nog onvoldoende onbekend.

Doel/hypothese: Deze studie zal de basis, de betekenis en het mechanisme van de fMRI-gedetecteerde veranderingen in activatie-patronen na een herseninfarct onderzoeken. Hiermee zullen elektrische en structurele veranderingen in de hersenen in verband gebracht worden.

Opzet onderzoek: Op verschillende tijdstippen na een beroerte zal fMRI gecombineerd met elektrofysiologie en histologie worden uitgevoerd. De fMRI zal zowel tijdens directe corticale als voorpootstimulatie worden gemeten. Zo kan de reorganisatie van nieuwe functionele netwerken na een beroerte aan de intacte rat van een bepaalde leeftijd beter begrepen worden.

Titel studie: Effects of chronic Memantine and environmental enrichment on cognition in the OBX rats

Onderzoek in een diervorm voor Alzheimer naar mogelijke cognitieve verbeterde effecten van het Alzheimer geneesmiddel Memantine alleen of gecombineerd met een verrijkte omgeving

DEC nummer: 2007.I.03.040/vervolg4

Achtergrond: Verwijdering van de olfactoire bulbus (OBX) in een rat leidt tot hyperactiviteit en leer- en geheugenproblemen. In een eerder experiment hebben de onderzoekers laten zien dat de hyperactiviteit kan worden genormaliseerd door de ratten te huisvesten onder verrijkte condities (met een draaimolen, etc) en dat deze kooiverrijking geen effect had op cognitie. In deze studie willen ze het Alzheimer "geneesmiddel" memantine combineren met kooiverrijking. De effecten van memantine op Alzheimer patiënten zijn niet heel erg groot en na enige maanden vindt er ook geen verdere verbetering plaats. Er is dus nog veel ruimte voor verbetering van de (farmacologische) therapie voor de ziekte van Alzheimer. De OBX rat wordt voornamelijk gebruikt als een depressie model, omdat antidepressiva (b.v. imipramine) de hyperactiviteit normaliseren. In deze studie willen de onderzoekers bekijken of imipramine ook een effect heeft op de leer en geheugenproblemen van de OBX rat.

Doel/hypothese: 1) Onderzoeken of memantine, alleen of gecombineerd met kooiverrijking, leidt tot een verbeterd leer en geheugenvermogen in de OBX rat. 2) Onderzoeken of chronische toediening van het antidepressivum imipramine leidt tot een verbetering in leren en geheugen.

Opzet van onderzoek: Controle ratten en OBX ratten zullen met elkaar worden vergeleken. In totaal zijn er 10 groepen ratten, elke OBX groep heeft zijn eigen controle groep. 1 week na de operatie beginnen de onderzoekers met de behandelingen. Ze gaan de volgende behandelingen doen: herhaalde toediening van memantine, imipramine of fysiologisch zout in standaard gehuisveste dieren en memantine en fysiologisch zout aan dieren gehuisvest onder verrijkte condities.

Titel studie: Neuro-ontwikkelingsstudie met de Pitx3-GFP muis

Onderzoek naar de ontwikkeling van het hersengebied betrokken bij gedrag en controle van beweging

DEC nummer: 2007.I.11.121

Achtergrond: In deze studie wordt de ontwikkeling en functie van het middenbrein dopamine systeem onderzocht. Bij pathologie kunnen vb. Parkinson, autisme of schizofrenie ontstaan. Deze fundamentele kennis is nodig om in de toekomst oorzakelijke therapie i.p.v. symptoombestrijding bij ziekte toe te passen.

Doel/hypothese: Het doel is de moleculaire codes (genen) te achterhalen en achterliggende systemen te onderzoeken die betrokken zijn bij de aanleg van dit dopamine systeem. Er zijn subsets in dit systeem die afhankelijk van de driedimensionale plaats en tijd van elkaar zullen verschillen.

Opzet onderzoek: Dit wordt gedaan d.m.v. moleculaire biologie en celbiologie, maar ook door in vivo onderzoek. Er zijn muizen die in het middenbrein dopamine systeem genetisch van elkaar verschillen. Door ze onderling en in tijd te vergelijken kan onze vraagstelling beter beantwoord worden. Het middenbrein van de muis lijkt genetisch veel op die van de mens.

Vergadering 8 april

Titel studie: prepuls inhibitie en CRF: interactie met glutamaat, GABA en intracellulaire signalering

Verstoorde filtering van informatie in de hersenen, interacties van de boodschapperstof CRF met andere boodschapper- en signaalstoffen.

DEC nummer: 2007.I.01.001/vervolg3

Achtergrond: Langdurige stress verhoogt concentraties van de boodschapperstof CRF in de hersenen. Dit heeft een negatieve invloed op de filtering van informatie uit de omgeving; hetgeen ook verstoord is bij psychose. In dit project wordt het onderliggende mechanisme onderzocht.

Doel/hypothese: Meer inzicht krijgen in de mechanismen via welke CRF de informatieverwerking van de hersenen verstoort.

Opzet onderzoek: De onderzoekers kijken naar interacties met andere boodschapperstoffen, zoals glutamaat en GABA. Ze maken gebruik van muizen die overmatig veel CRF in het brein hebben. Gemeten wordt welke farmaca de slechte informatieverwerking in deze muizen verbeteren. Hiervoor meten ze de reactie van de muizen op verschillende geluiden. Met andere technieken wordt gemeten waar in de hersenen de werking van de boodschapperstoffen veranderd is.

Titel studie: Neurobiologie van impulsiviteit

DEC nummer: 2009.I.04.018

Achtergrond: Een hoge mate van impulsiviteit is een duidelijk symptoom van een aantal psychiatrische aandoeningen, zoals ADHD en antisociale gedragsstoornissen. Tevens is er een duidelijke relatie tussen impulsiviteit en drugverslaving. Uit onderzoek blijkt dat impulsiviteit heterogeen is; ze bestaat uit verschillende gedragingen die via verschillende hersengebieden tot stand komen.

Doel/hypothese: Dit onderzoek heeft tot doel om opheldering te geven over de hersengebieden die betrokken zijn bij impulsiviteit.

Opzet onderzoek: In dit project zal onderzocht worden welke signaalstoffen in de hersenen en hersengebieden betrokken zijn bij twee verschillende vormen van impulsiviteit. De inzet van proefdieren voor dit onderzoek is noodzakelijk de betrokken hersengebieden te onderzoeken.

Titel studie: Neurale substraten van sociaal gedrag

Sociaal gedrag en de hersenen

DEC nummer: 2007.I.03.050/vervolg2

Achtergrond: Er zijn een aantal gedragingen, die door mens en dier als prettig worden ervaren en die belangrijk zijn voor het voortbestaan van individu, groep of soort. De bekendste van deze zgn. natuurlijke beloners zijn eten, drinken, seks en sociaal gedrag. In vergelijking met eten en seks is er maar weinig bekend over hoe sociaal gedrag in de hersenen tot stand komt. Dit is opmerkelijk, aangezien sociaal gedrag verstoord is bij een groot aantal psychiatrische stoornissen, zoals autisme, schizofrenie en depressie.

Doel/hypothese: Ophelderen via welke hersengebieden en signaalstoffen in de hersenen sociaal gedrag tot stand komt.

Opzet onderzoek: Er zal onderzocht worden in hoeverre het beïnvloeden van signaaloverdracht in bepaalde hersengebieden sociaal gedrag beïnvloedt. Gezien de complexiteit van de hersenen en van sociaal gedrag kan dit onderzoek alleen met intact dieren gebeuren.

Titel studie: Role of VEGF in the antidepressive and anxiolytic effects of environmental enrichment.

Rol van de groeifactor VEGF in de antidepressieve en anxiolytische effecten van kooiverrijking in twee verschillende diersmodellen

DEC nummer: 2007.I.01.010/vervolg3

Achtergrond: Recent hebben de onderzoekers aangetoond in diersmodellen voor depressie (de OBX rat waarin de olfactorische bulb operatief is verwijderd) en voor posttraumatische stress stoornis (deze dieren krijgen een aantal voetschokken) dat kooiverrijking antidepressieve en anxiolytische effecten heeft. Daarnaast vonden ze een sterke toename in de hoeveelheid van een bepaalde groeifactor

(VEGF), die vorming van nieuwe zenuwcellen in de hippocampus stimuleert. Verhoging van VEGF lijkt een van de mechanismen te zijn via welke antidepressiva en elektroshocktherapie werken en vormen mogelijk een nieuw aangrijpingspunt voor nieuwe farmaca. Lichamelijk inspanning bij depressieve mensen lijkt ook een antidepressief effect te hebben. De aard van deze aandoening brengt echter met zich mee dat de motivatie voor extra beweging niet aanwezig is en dat daarmee een therapie die daarop is gebaseerd praktisch gezien zeer moeilijk haalbaar is. Het farmacologisch kunnen ingrijpen in de mechanismen die aan dit positieve "inspannings" effect ten grondslag liggen biedt daarom een reëlere kans op een effectieve therapie.

Doel/hypothese: We willen nu onderzoeken of verhoging van VEGF essentieel is in de antidepressieve en anxiolytische werking van kooiverrijking.

Opzet onderzoek: In dit experiment zullen drie groepen ratten, OBX, geschokte en controle ratten worden gehuisvest onder verrijkte condities (met buizen, knaaghoutjes, een loopwiel etc.) of onder standaard condities. Vervolgens willen de onderzoekers een remmer van de VEGF receptor om de dag gaan inspuiten (totaal 7 keer). De dieren zullen vervolgens worden getest op hun gedrag in het open veld. Uiteindelijk zullen hun hersenen worden gebruikt voor moleculair onderzoek.

Titel studie: Seksueel gedrag na hormooninjecties in serotonine transporter knockout (SERTKO) vrouwelijke ratten

DEC nummer: 2009.I.04.019

Achtergrond: De SERTKO rat heeft door zijn levenslange afwezigheid van de serotonine transporter dezelfde eigenschappen als ratten die chronische SSRI (antidepressiva) krijgen toegediend. Daarom zou deze rat een goed model kunnen zijn voor vrouwelijke seksuele dysfunctie (FSD).

Doel/hypothese: Het doel van dit experiment is enerzijds het fenotyperen van de SERTKO rat en anderzijds het ontwikkelen van een mogelijk diermodel voor vrouwelijke seksuele dysfunctie. We verwachten dat de SERTKO ratten, met lage hormoontoediening, een verlaagde seksuele activiteit laten zien.

Opzet onderzoek: De SERTKO ratten worden gesteriliseerd en handmatig in een schijnestroestrus gebracht met hormonen. Ze worden dan getest op hun basale seksuele activiteit. Een goed diermodel is noodzakelijk voor onderzoek naar achterliggende werkingsmechanismen van FSD. D.m.v. onderzoek met ratten kunnen in de toekomst misschien behandelingsmethoden ontwikkeld worden.

Titel studie: Pilot t.b.v. het opzetten van een nieuwe gedragstest voor risk-taking

De relatie tussen angst en het maken van efficiënte keuzes

DEC nummer: 2008.I.08.056/vervolg4

Achtergrond: Een voortdurende hoge mate van angst kan het dagelijks functioneren van mensen en dieren negatief beïnvloeden. Angststoornissen zijn een veelvoorkomend probleem, 25% van de bevolking krijgt op enig moment in het leven te maken met een angststoornis. Het is daarom van belang om inzicht te verkrijgen in de manier waarop angst het functioneren beïnvloedt en welke neurobiologische processen daaraan ten grondslag liggen.

Doel/hypothese: Het functioneren bestaat voor een belangrijk deel uit het maken van efficiënte keuzes op de lange termijn. Bij mensen zijn aanwijzingen gevonden dat angst het vermogen om de juiste keuzes te maken aantast. In dit onderzoek wordt bij dieren in detail bekeken hoe angst het maken van keuzes beïnvloedt en welke hersengebieden hierbij een rol spelen.

Opzet van onderzoek: Ratten worden getest op zowel hun mate van angstigheid als hoe ze in staat zijn efficiënte keuzes te maken in een leertaak. Daarna worden de hersenen onderzocht om te ontdekken welke hersengebieden een rol spelen en door welke stoffen dit wordt geregeld. Het is in mensen niet mogelijk om op dit detailniveau hersenonderzoek te doen. Daarom zijn proefdieren nodig. Wel worden ook mensen op gedrag getest in dit onderzoeksprogramma, zodat er minder proefdieren nodig zijn.

Titel studie: Behavioural adaptation to a novel environment in female inbred mouse strains

Adaptatie na herhaalde blootstelling aan een test omgeving in vrouwelijke muizen

DEC nummer: 2007.I.01.007/vervolg4

Achtergrond: Angst is een biologisch relevante reactie. Echter wanneer angst geen functie meer dient, kan er sprake zijn van pathologische angst. Diermodellen die nu bestaan meten normale angst. In dit onderzoek wordt onderzocht of er in dieren pathologische angst bestaat.

Doel/hypothese: In mannelijke muizen van een stam vonden de onderzoekers dat deze hun angstgedrag slecht kunnen aanpassen aan hun omgeving. Ze willen nu bekijken of vrouwelijke muizen hetzelfde gedrag laten zien. In humane studies is nl. gevonden dat vrouwen vaker angststoornissen ontwikkelen dan mannen.

Opzet onderzoek: Dieren worden herhaaldelijk in een gedragstest geplaatst die ze mogen exploreren. De onderzoeker scoort het gedrag per keer. Daarnaast worden er 2 bloedmonsters genomen voor het bepalen van stress hormonen. Angst is een complexe eigenschap en kan alleen bestudeerd worden in levende organismen.

Titel studie: The role of the NPY Y1 receptor in an animal model of anorexia nervosa

De rol van de NPY Y1 receptor in de ontwikkeling van activity-based anorexia (ABA)

DEC nummer: 2009.I.04.020

Achtergrond: Eetstoornissen zijn complexe psychiatrische aandoeningen waarbij patiënten allerlei gedragseigenschappen vertonen, zoals verhoogde angst, obsessief-compulsief gedrag en veranderde appetite. Deze eigenschappen komen ook voor bij andere aandoeningen, zoals in obsessief-compulsieve stoornissen en depressie. Anorexia nervosa is een ernstige eetstoornis die m.n. voorkomt bij jonge vrouwen (15-19 jaar) en waarbij 10-15% van de patiënten sterft door zelf-starvatie. Tweeling- en familie studies hebben aangetoond dat genetische factoren een belangrijke rol spelen bij de ontwikkeling van eetstoornissen, maar de causatieve genen zijn nog niet gevonden.

Doel/hypothese: Het doel van dit experiment is om de rol van NPY Y1 receptoren te testen bij de ontwikkeling van ABA, een preklinisch model voor pathofysiologische processen bij anorexia nervosa.

Opzet onderzoek: Met behulp van een preklinisch model voor anorexia nervosa kunnen de onderzoekers de functie van genen bestuderen in processen (bijvoorbeeld de ontwikkeling van hyperactief gedrag) die relevant zijn voor de ontwikkeling en het chronische aspect van dit dramatische ziektebeeld.

Titel studie: Het ontrafelen van de moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan het totstandkomen van neuronale connectiviteit

Semaphorins in de aantrekking en afstoting van axonen tijdens neuronale ontwikkeling

DEC nummer: 2009.I.04.021

Achtergrond: Ontwikkelingsstoornissen van de hersenen kunnen zich manifesteren in gedragsafwijkingen bij kinderen en jong volwassenen. De ontwikkeling van zenuwbanen wordt gereguleerd door zogenaamde 'axon guidance eiwitten'. Het ontbreken van deze eiwitten kan leiden tot hersenstoornissen.

Doel/hypothese: Het doel van dit project is inzicht te verschaffen in de moleculaire werking van axon guidance eiwitten in aantrekking en afstoting van axonen tijdens de ontwikkeling.

Opzet onderzoek: Voor het onderzoek zal gekeken worden naar de rol van Semaphorins (groep axon guidance eiwitten) tijdens het vormen van neuronale netwerken in celkweken. Er zal gekeken worden naar de rol van semaphorins binnen de complexe interactie van moleculaire processen die betrokken zijn bij de vorming van zenuwbanen met behulp van in vitro en in vivo studies

Titel studie: Neurobiologie van beloning, motivatie en verslaving

DEC nummer: 2007.I.03.061/vervolg5

Achtergrond: Drugverslaving is een enorm klinisch en sociaal-economisch probleem in onze Westerse maatschappij, waarvoor nauwelijks effectieve geneesmiddelen beschikbaar zijn. Dit project beoogt op te helderen welke hersengebieden en signaalstoffen betrokken zijn bij verslavingsgedrag. De nadruk zal liggen op hersengebieden waarvan bekend is dat ze een rol spelen bij emoties, motivatie, gewoontevorming en het optimaliseren van gedrag.

Doel/hypothese: Ophelderen via welke hersengebieden en signaalstoffen in de hersenen verslavingsgedrag tot stand komt.

Opzet onderzoek: Er zal onderzocht worden in hoeverre het beïnvloeden van signaaloverdracht in bepaalde hersengebieden verslavingsgedrag beïnvloedt. Gezien de complexiteit van de hersenen en van sociaal gedrag kan dit onderzoek alleen met intact dieren gebeuren.

Titel studie: Effecten van hoogfrequente stimulatie van het striatum van de rat op motivatie en beloning

Effecten van hoogfrequente stimulatie van de hersenen op motivatie en beloning

DEC nummer: 2008.I.06.041/vervolg1

Achtergrond: Hoogfrequente elektrische stimulatie (HFS) van de hersenen is een veelbelovende behandelingsmethode voor patiënten met psychiatrische aandoeningen (bijvoorbeeld obsessief compulsieve stoornis, en ziekte van Parkinson) die niet reageren op andere behandelingen. Bovendien zijn er aanwijzingen dat HFS ingezet zou kunnen worden bij de behandeling van verslaving en obesitas.

Inzicht in de werkingsmechanismen van HFS kan belangrijke inzichten verschaffen in hoe deze ziektes in de hersenen tot stand komen en is van groot belang voor de verdere ontwikkeling van HFS als behandelingsmethode.

Doel/hypothese: Het onderzoeken van de effecten van HFS van verschillende hersengebieden op de belonende effecten van sucrose en cocaïne.

Opzet onderzoek: In een model waarin de belonende waarde van sucrose en cocaïne gemeten kan worden, zal getest worden of HFS van verschillende hersengebieden dit gedrag verandert.

Titel studie: Prepareren en aanhouden van dieren tbv het maken van transgene ratten dmv de lentivirale injectie techniek.

DEC nummer: 2009.I.05.026

Achtergrond: Het genereren (maken) van genetisch gemodificeerde ratten, is van groot belang voor onderzoek naar aandoeningen in mens en dier. In de gebruikte rattenmodellen (knock-downs) kan een situatie in vivo worden nagebootst die nagenoeg identiek is aan de te onderzoeken aandoening.

Doel/hypothese: Doel van deze aanvraag is genoemde categorieën dieren op voorraad beschikbaar te houden voor (her)gebruik van de dieren t.b.v. de uitvoering en optimalisering van de lentivirale injectie techniek om transgene ratmodellen te kunnen maken.

Opzet onderzoek: In de beschreven aanvraag zullen ratten genetisch worden gemodificeerd, met de bedoeling modellen te genereren voor bestaande aandoeningen in de mens.

Titel studie: Prepareren en aanhouden van dieren tbv het maken van GG-muismodellen, cryopreservatie en sanering.

DEC nummer: 2009.I.05.027

Achtergrond: Het genereren (maken) van genetisch gemodificeerde organismen (in dit geval muizen), is van groot belang voor onderzoek naar aandoeningen in mens en dier. In de gebruikte muismodellen (knock-outs, knock-ins of transgenen) kan een situatie in vivo worden nagebootst die nagenoeg identiek is aan de te onderzoeken aandoening. Op deze manier wordt inzicht verkregen in de genetische component verantwoordelijk voor de bestudeerde aandoening.

Doel/hypothese: Doel van deze aanvraag is genoemde categorieën dieren op voorraad beschikbaar te houden voor (her)gebruik van de dieren t.b.v. de genoemde activiteiten en voor het optimaliseren van technieken. Genoemde activiteiten zijn standaard technieken in het gemeenschappelijk dierenlaboratorium.

Opzet onderzoek: In het hier beschreven project worden muizen respectievelijk gesaneerd, cryo-gepreserveerd en worden er genetische muismodellen gegenereerd.

Titel studie: Fok 20024

DEC nummer: 2009.I.04.022

De gefokte transgene muizen worden gebruikt in het kader van onderzoek naar amyotrofische laterale sclerose (ALS). ALS is een ernstige progressieve ziekte waarbij de motorische neuronen afsterven wat zwakte in spieren tot gevolg heeft. De klinische verschijnselen zijn paralyse, moeite met spreken en slikken en uiteindelijk overlijden ALS patiënten gemiddeld na 3 jaar, meestal aan de gevolgen van respiratoire insufficiëntie. Tot op heden is er geen effectieve therapie voor ALS. Hoewel de meeste ALS gevallen op zich lijken te staan, komt het in sommige families vaker voor. Ongeveer 20% van die familiale ALS gevallen is een mutatie in het SOD1-gen verantwoordelijk voor de ziekte. Deze patiënten zijn echter op klinisch en neuropathologisch niveau nauwelijks te onderscheiden van patiënten zonder mutatie.

Muizen die het gemuteerde (humane) SOD1-gen tot expressie brengen, ontwikkelen een fenotype dat sterk lijkt op humaan ALS en worden daarom veel gebruikt als model voor ALS; degeneratie van motorische neuronen, verlamming, maar ook op moleculair niveau zijn er veel overeenkomsten met humaan ALS. Rond dag 90 ontwikkelen deze dieren een spierzwakte in de achterpoten wat uiteindelijk leidt tot verlammingsverschijnselen rond de 110 dagen. Later ontwikkelt zich ook zwakte aan de voorpoten

Binnen deze onderzoeksgroep wordt dit muismodel gebruikt om een beter inzicht te krijgen in de pathogenese van ALS. Ook worden de dieren gebruikt voor het testen van potentiële medicatie voor toekomstige klinische trials.

Titel studie: Rol van trace amine 1 receptoren bij verstoring van informatie verwerking door MDMA- veranderingen in piek latentie

Hoe verstoort MDMA de informatie verwerking?

DEC nummer: 2007.I.03.056/vervolg3

Achtergrond: MDMA is een farmacon dat via verschillende boodschapperstoffen effecten heeft in onze hersenen. Dit leidt er o.a. toe dat informatie uit de omgeving niet goed verwerkt wordt. Omdat

dit proces veel overeenkomsten heeft met psychoses, bekijken de onderzoekers de onderliggende mechanismen. Doel/hypothese: Vaststellen of de snelheid waarmee informatie verwerkt wordt, veranderd wordt door MDMA.

Opzet onderzoek: Door de effecten van MDMA te meten in gewone muizen en muizen die een receptor van een boodschapperstof missen, kunnen ze ook vaststellen welke boodschapperstoffen hierbij een rol spelen. De onderzoekers werken met muizen die geen trace amine receptoren in de hersenen hebben. Gemeten wordt of MDMA de snelheid van informatieverwerking sterker vertraagd in deze muizen dan in gewone muizen. Hiervoor meten ze de reactie van de muizen op verschillende geluiden.

Titel studie: Gene function in starvation-induced hyperactivity

Genfunctie onderzoek in relatie tot anorexia nervosa

DEC nummer: 2008.I.03.035

Achtergrond: Anorexia nervosa is een zeer ernstige psychiatrische aandoening die veelal voorkomt bij jonge vrouwen (in de leeftijd van 15-19 jaar). Patiënten met anorexia nervosa vertonen vaak verhoogde angst, hyperactiviteit en obsessief-compulsief gedrag in relatie tot eten. Deze gedragseigenschappen hebben een zeer negatieve invloed op het verloop en de behandeling van het ziektebeeld, die in 10-15% van de gevallen tot de dood leidt (Hoek HW, 2006). Tweeling- en familie studies hebben aangetoond dat zowel genetische als omgevingsfactoren een belangrijke rol spelen bij de ontwikkeling van eetstoornissen, maar welke genen dit zijn, is nog niet bekend.

Doel/hypothese: Onderzoek naar genfuncties die betrokken zijn bij de regulatie van eetstoornissen, zoals anorexia nervosa.

Opzet onderzoek: Door middel van gedragsgenetisch onderzoek worden, in een preklinisch model voor hyperactief gedrag in relatie tot eten, genen voor pathofysiologische processen binnen eetstoornissen geïdentificeerd en verder functioneel bestudeerd.

Titel studie: Cognitive bias in 129P3/J and BALB/cJ mice

Interpretatie van ambigue stimuli (cognitieve bias) in 129P3/J en BALB/cJ muizen

DEC nummer: 2009.I.05.023

Achtergrond: Mensen met een angststoornis interpreteren onduidelijke (ambigue) stimuli vaker negatief dan positief. Er zijn aanwijzingen dat 129P3/J muizen pathologisch angstig zijn en een model kunnen zijn voor de mens. Het symptoom cognitieve bias kan impliceren dat dit inderdaad zo is.

Doel/hypothese: Onderzoeken of 129P3/J muizen een meer negatieve interpretatie hebben van ambigue stimuli dan de muizen van de BALB/cJ stam die een normale (adaptieve) mate van angst laten zien. Dit kan onze eerder gevonden resultaten versterken mbt pathologische angst in 129P3 muizen.

Opzet onderzoek: Muizen van beide stammen worden geconditioneerd met geuren in de thuiskooi. Hierbij wordt tijdens drie trials een geur gepaard met een amandelstukje, en één trial een andere geur gepaard met een bittere amandel. In de test wordt gekeken hoe de dieren reageren op een mix van deze twee geuren. Onderzoek in proefdieren: gedrag en leren.

Titel studie: Farmacologische studie naar het effect van verhoogd CRF op de GABA receptor: implicaties voor prepulse inhibitie

Verstoring van informatie verwerking door een samenspel tussen de boodschapperstoffen CRF en GABA

DEC nummer: 2009.I.05.024

Langdurige stress verhoogt concentraties van CRF in de hersenen. Hierdoor worden zintuigelijke prikkels niet meer geselecteerd op belangrijkheid en krijgt het brein teveel prikkels binnen om nog goed te kunnen werken. In dit project wordt het onderliggende mechanisme onderzocht.

Vaststellen of hoge concentraties van CRF de effecten van GABA verstoort. GABA is een boodschapperstof die remmend werkt in onze hersenen. Bovendien meten wij of geneesmiddelen die de werking van GABA versterken de verwerking van omgevingsprikkels kunnen verbeteren.

We maken gebruik van muizen die overmatig veel CRF in het brein hebben. Gemeten wordt welke farmaca de slechte informatieverwerking in deze muizen verbeteren. Hiervoor meten we de reactie van de muizen op verschillende geluiden. Met andere technieken wordt gemeten waar in de hersenen de werking van de boodschapperstoffen veranderd is.

**Titel studie: Het effect van de 5HT1A/1B receptor agonist eltoprazine in beloning en dopamine.
Een ICSS en in vivo microdialyse studie**

Het effect van eltoprazine in beloning en dopamine

DEC nummer: 2009.I.05.025

Achtergrond: Huidige antidepressiva zijn niet voldoende effectief. Omdat vervelende bijwerkingen snel optreden en een therapeutisch effect pas na een paar weken merkbaar is, stoppen veel mensen met de behandeling. De huidige antidepressiva zijn voornamelijk gebaseerd op het verhogen van serotonine. Recent onderzoek wijst uit dat ook dopamine belangrijk is. Gedacht wordt dat dopamine betrokken is bij anhedonie (verlies van plezier, een van de kernsymptomen van depressie). Serotonine en dopamine beïnvloeden elkaar in het brein.

Eltoprazine is een stof die op serotonine receptoren werkt en ook dopamine verhoogd en daardoor een mogelijk antidepressieve werking heeft.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is uit te zoeken in welke mate verschillende doseringen van Eltoprazine de neurotransmitters dopamine en serotonine verhogen en verlagen. Daarnaast zijn de onderzoekers geïnteresseerd in het effect van Eltoprazine op hedonie, in welke mate ervaart een rat de stof Eltoprazine als belonend?

Opzet onderzoek: Om uit te zoeken hoe Eltoprazine de neurotransmitters in het brein beïnvloedt, doen de onderzoekers een microdialyse studie. Hierbij wordt een probe geïmplanteerd in de hersenen en op die manier kan hersendialysaat worden afgenomen. Dit hersendialysaat wordt naderhand geanalyseerd. Door tijdens de microdialyse Eltoprazine te geven kunnen ze kijken wat de stof doet op de neurotransmitters. In een andere studie geven ze Eltoprazine aan dieren en meten de mate van anhedonie met behulp van ICSS (dit is een zeer stabiele maat voor (an)hedonie). Een verhoogde threshold in ICSS na een Eltoprazine injectie geeft aan dat het dier de stof belonend vindt.

Titel studie: Kan door toepassing van de GnRH agonist Busereline als superovulator de embryo-opbrengst bij de muis worden verhoogd?

DEC nummer: 2009.I.05.029

Achtergrond: Op dit moment vindt de superovulatie van vrouwelijke muizen binnen het GDL plaats door opeenvolgende IP injecties van de hormonen Folligonan en Chorulon. De resultaten (gemeten in aantallen levensvatbare embryo's) variëren. In het algemeen wordt aangenomen dat dit in ieder geval voor een deel zijn oorzaak vindt in het gebruik van bovengenoemde hormoonpreparaten. In het hier beschreven onderzoek worden muizen gesuperovuleerd door de GnRH agonist Busereline. Dit hormoon wordt al gebruikt in de superovulatie van de grote landbouwhuisdieren, waaronder het paard. Voordeel is dat een enkele injectie voldoende is, en dat de variatie in embryo-opbrengst minder varieert.

Doel/hypothese: Het doel van het beschreven project is de uiteindelijke verfijning van de superovulatietechniek. De hypothese luidt dat het gebruik van Busereline een positief effect zal hebben op het aantal levensvatbare embryo's in vergelijking met het gebruik van Folligonan en Chorulon.

Opzet onderzoek: In dit eerste experiment zal worden uitgezocht welke doseringen zich het best lenen voor de superovulatie door Busereline in goed te ovuleren B6CBAF1 muizen. Er zal worden gekeken naar aantallen levensvatbare embryo's.

Titel studie: Neuronal network behaviour resulting from deep brain stimulation

Veranderingen in neurale netwerken ten gevolge van hersenstimulatie zoals toegepast bij Parkinson patiënten

DEC nummer: 2009.I.05.030

Achtergrond: De behandeling van de ziekte van Parkinson met hersenstimulatie is erg effectief en stelt patiënten in staat om in grote mate weer zelfstandig te functioneren. Het beter begrijpen van de werking ervan kan helpen de behandeling te optimaliseren en patiënten beter te behandelen.

Doel/hypothese: Langdurige veranderingen in de overdracht van prikkels tussen hersencellen kunnen worden opgewekt door elektrische stimuli die vergelijkbaar zijn met hersenstimulatie. In deze experimenten bekijken de onderzoekers hoe dit tot stand komt en wat de rol is van overdrachtstoffen (dopamine) .

Opzet onderzoek: Om een brug te slaan tussen modellen van hersengebieden (in normale en Parkinson situatie) en de klinische effecten van diepe hersenstimulatie zijn metingen nodig van de directe en langdurige gevolgen van hersenstimulatie. De onderzoekers zullen netwerkbrede veranderingen meten met electrodearrays aan plakjes van hersenen afkomstig van ratten.

Titel studie: MRI of changes in microvessel density and blood brain barrier permeability after experimental stroke

Ontwikkeling van MRI technieken om vaatontwikkeling en -herstel na een bloedeloze beroerte in beeld te brengen

DEC nummer: 2009.I.05.033

Achtergrond: Bij een bloedeloze beroerte, wordt de toevoer van bloed naar een gedeelte van de hersenen afgesloten, vaak door een bloedpropje of andere gevolgen van aderverkalking. Een gedeelte van het brein sterft af, maar er is ook een gebied dat tijdelijk wordt uitgeschakeld, maar wel levensvatbaar blijft.

Doel/hypothese: Men vermoedt dat dit weefsel haar herstel gedeeltelijk dankt aan angiogenese; een natuurlijk proces waarbij bloedvaten weefsel ingroeien dat te weinig zuurstof krijgt. Bij deze studie willen de onderzoekers kijken of ze deze groei van vaten in beeld kunnen brengen door middel van het gebruik van de relatief veilige meetmethode MRI, waarmee ook nieuwe therapieën gericht op angiogenese gemeten kunnen worden. Het doel is om m.b.v. nieuwe MRI methodieken de vorming en functionaliteit van nieuwe vaten na een beroerte te karakteriseren.

Opzet onderzoek: Angiogenese na een beroerte is een recentelijk aangetoond en onopgehelderd fenomeen. Om hier meer inzicht in te krijgen zullen de onderzoekers m.b.v. in vivo MRI metingen en post mortem histologie verschillende vasculaire parameters meten in een rattenmodel voor beroerte.

Titel studie: Genetische validatie van schuilgedrag in de thuishoek als predictor voor psychopathologische aandoeningen.

DEC nummer: 2009.I.05.031

Achtergrond: Stoornissen in de uiting van angst vormen een belangrijk klinisch probleem. Aangezien ziektebeelden zoals angststoornissen een sterke genetische basis hebben, hopen de onderzoekers de genetische achtergrond hiervan te ontrafelen en nieuwe, effectieve farmacologische targets te identificeren. In eerder onderzoek is een kandidaatgen gevonden in de muis, betrokken bij de regulatie van schuilgedrag, welke bij mensen gelinkt is aan manisch-depressiviteit. In deze studie zal de rol van dit gen in schuilgedrag in muizen verder worden onderzocht door toediening van een stof die de expressie van dat gen remt. Hiermee willen de onderzoekers het muismodel voor manisch-depressiviteit verder ontwikkelen en valideren.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is een genetische validatie van het eerder geïdentificeerd gen dat mogelijk bijdraagt aan de regulatie van specifieke gedragskenmerken, zoals "schuil" gedrag.

Opzet onderzoek: Hiertoe zullen de onderzoekers de genexpressie van het kandidaatgen remmen, om vervolgens de verandering van het gedrag te bestuderen. Muizen zullen in de hersenen geïnjecteerd worden met een stof die de expressie van het kandidaatgen remt. Na herstel van de operatie zal het gedrag van de muizen gedurende een aantal dagen getest worden. Omdat de interactie tussen verschillende regelsystemen wordt bestudeerd, is het onmogelijk om naar alternatieven zoals celkweek te gaan. Door de keuze van de gedragstest is het mogelijk om verschillende effecten te onderscheiden binnen een enkel dier, terwijl hiervoor meerdere muizen nodig zijn wanneer er gebruik wordt gemaakt van conventionele, standaard gedragstesten.

Titel studie: Moleculaire biologie en fysiologie van melanocortine receptoren

Onderzoek naar de betrokkenheid van leptine en het dopamine mesolimbisch systeem bij anorexia nervosa

DEC nummer: 2007.I.04.066

Achtergrond: In de loop der jaren is duidelijk geworden dat leptine zowel bij mensen als bij dieren op dezelfde wijze een belangrijke rol speelt in processen als eten, activiteit, en beloning. Op basis van resultaten uit voorgaand onderzoek bij ratten is gebleken dat behandeling met leptine erg effectief is. Leptine reduceert de hyperactiviteit, de hoeveelheid stress en de hypothermie. Ook behandeling met een dopaminerge antagonist reduceert de hyperactiviteit.

Doel/hypothese: Inmiddels is bekend dat er leptine receptoren zijn op dopaminerge neuronen in het mesolimbische systeem. Nu vragen de onderzoekers zich af of er een interactie van leptine met het mesolimbische systeem betrokken is bij hyperactiviteit. Welke rol spelen de leptine receptoren op dopaminerge neuronen van het mesolimbische systeem en systemen up- en downstream van deze receptoren in eetgedrag, (hyper)activiteit en stress response?

Opzet onderzoek: Ratten krijgen toegang tot een loopwiel. Als dit gecombineerd wordt met voedselrestrictie, worden de ratten hyperactief en reduceren ze hun voedselopname. Tijdens deze restrictiefase kunnen de onderzoekers de ratten leptine toedienen. Na afloop van het experiment worden de ratten gedood en wordt er verder onderzoek met vetweefsel, hersenen en bloed gedaan.

Titel studie: Hoogfrequente stimulatie in een diermodel voor obsessief-compulsief gedrag

Effecten van hoogfrequente stimulatie van de hersenen op compulsief gedrag

DEC nummer: 2009.I.05.032

Achtergrond: Hoogfrequente elektrische stimulatie (HFS) van de hersenen is een veelbelovende behandelingsmethode voor patiënten met psychiatrische aandoeningen (bijv. Obsessief compulsieve stoornis en ziekte van Parkinson) die niet reageren op andere behandelingen. Bovendien zijn er aanwijzingen dat HFS ingezet zou kunnen worden bij de behandeling van verslaving en obesitas. Inzicht in de werkingsmechanismen van HFS kan belangrijke inzichten verschaffen in hoe deze ziektes in de hersenen tot stand komen en is van groot belang voor de verdere ontwikkeling van HFS als behandelingsmethode. Het experimenteel onderzoeken van de effecten van HFS wordt toegepast in een diermodel (rat).

Doel/hypothese: Het onderzoeken van de effecten van HFS van verschillende hersengebieden op compulsiviteit en voedsel inname.

Opzet onderzoek: In een diermodel (rat) waarin compulsief gedrag en voedsel inname gemeten kan worden, zal getest worden of HFS van verschillende hersengebieden dit gedrag veranderd.

Titel studie: Neuro-ontwikkelingsstudie d.m.v. moleculaire biologie**DEC nummer: 2007.I.02.022**

Achtergrond: De onderzoeksgroep betrokken bij deze aanvraag onderzoekt de ontwikkeling en functie van neuronale systemen en dan vnl. het middenbrein dopamine systeem. Dit speelt een rol bij de controle van beweging en gedrag. Bij pathologie kunnen ziektebeelden als Parkinson of psychiatrische aandoeningen, als autisme of schizofrenie ontstaan. Deze fundamentele kennis is nodig als startpunt om in de toekomst oorzakelijke therapie, in plaats van symptoombestrijding, toe te passen in de behandeling bij bijvoorbeeld de ziekte van Parkinson.

Doel/hypothese: Het achterhalen van de moleculaire codes (genen) die betrokken zijn bij de aanleg en het onderhoud van het middenbrein dopamine systeem.

Opzet onderzoek: De onderzoekers willen de functie van genen die een belangrijke rol spelen tijdens de ontwikkeling van het dopamine systeem in kaart brengen. Dit doen ze d.m.v. in vitro moleculaire- en celbiologie. Voor de complexe interactie van moleculaire processen die betrokken zijn bij de formatie van het dopamine systeem is in vivo materiaal noodzakelijk. De onderzoekers identificeren belangrijke genen in deze complexe processen, richten zich op het analyseren hiervan (o.a. de genexpressiepatronen) en ze onderzoeken eiwitinteracties in dit materiaal.

Titel studie: Validatie van de gedragstest op seksueel gedrag van reuen**DEC nummer: 2009.I.05.034**

Achtergrond: Als onderdeel van onderzoek naar de invloed van testosteron op gedrag van reuen worden gedragstests uitgevoerd. Als onderdeel van die gedragstests wordt gebruik gemaakt van poppen (naar gelijkenis van een hond) met de geur van een loops teefje om confrontatie met een loops teefje na te bootsen en het seksuele gedrag van een reu te scoren.

In dit onderzoek willen de onderzoekers bekijken of een reu daadwerkelijk hetzelfde reageert op een pop met de geur van een loops teefje in vergelijking met een loops teefje.

Doel/hypothese: Reuen reageren hetzelfde op hondpoppen waarop doekjes met uitvloeiing van een loopse teef is bevestigd als op een echte loopse teef.

Opzet onderzoek: 20 niet-gecastreerde reuen worden volgens een willekeurig gekozen volgorde in vier ruimten gebracht, waarin verschillende stimuli zijn. In één kamer staat een loops teefje, in één kamer een teefje dat niet loops is, in één kamer staat een pop met vaginale uitvloeiing van een loopse teef en in een andere kamer een pop zonder uitvloeiing. De honden worden gedurende 3 minuten na binnenkomst gefilmd om hun reactie op de situatie te kunnen beoordelen. Mocht een reu tot dekking willen overgaan, dan wordt ingegrepen om dat te voorkomen en de waarneming gestaakt. De honden verblijven voor en na de gedragstest in hun eigen verblijf.

Titel studie: Effects of treatment with dexamethasone-loaded liposomes on tissue damage after experimental embolic stroke***Behandeling van beroerte door middel van liposomen gevuld met dexamethason.*****DEC nummer: 2008.I.03.031**

Achtergrond: Beroerte is de op een na grootste aandoening van hart en bloedvaten, de op twee na grootste doodsoorzaak en de grootste veroorzaker van invaliditeit in de westerse wereld. Een belangrijk risico na de beschikbare acute behandeling van een herseninfarct (het oplossen van het bloedstolsel met de stof rTPA) is schade aan de vaten veroorzaakt door een ontstekingsreactie met risico's op bloedingen. Deze bloedingen zijn nog gevaarlijker dan de initiële beroerte. Een specifieke behandeling voor hersenoedeem is dexamethason, een stof die ook ontstekingsremmend werkt. Gebruik van deze stof bij een beroerte (in combinatie met rTPA) was in het verleden echter weinig succesvol. Waarschijnlijk door dosisbeperkingen.

Doel/hypothese: Dexamethason ingepakt in minuscule vetbolletjes toedienen, die in het beschadigde brein worden opgenomen en daar een genezend effect hebben door een lokale hoge dosis.

Opzet onderzoek: In dieren wordt een beroerte opgewekt (op dezelfde wijze zoals deze ook bij mensen zich ontwikkelt). Vervolgens krijgen de dieren de behandeling met het reeds bestaande medicijn in de nieuwe vorm, waardoor er lokaal een genezend effect zou kunnen worden bereikt. Het ziektebeeld kan alleen in vivo na worden gemaakt vandaar dat voor dit onderzoek het gebruik van dieren noodzakelijk is. De behandeling kan dan eveneens direct naar de kliniek worden vertaald.

Titel studie: Verschillen tussen mannen en vrouwen in sociale conformiteit en risk-taking
De relatie tussen risico nemen en sociaal gedrag bij mannen en vrouwen

DEC nummer: 2009.I.05.035

Achtergrond: Individuen gebruiken naast hun eigen ervaring, informatie uit de omgeving en van anderen voor het maken van beslissingen. Aangezien individuen verschillen in karakter is er ook verschil te verwachten in hoe informatie wordt gebruikt.

Doel/hypothese: Het doel van dit experiment is te onderzoeken wat de link is tussen het gebruik van sociale informatie en die van de omgeving in de context van eigen ervaring. De hypothese is dat mannen meer risico gedrag laten zien dan vrouwen en minder afgaan op sociale informatie.

Opzet studie: Om dit te onderzoeken zullen ratten onderworpen worden aan een nieuw ontwikkelde test voor risico gedrag en een sociaal leren taak. Daarbij zullen zowel mannelijke als vrouwelijke dieren worden getest zodat geslachtsverschillen in het gebruik van sociale informatie en risico gedrag kunnen worden onderzocht.

Titel studie: Genetica en epigenetica van eetstoornissen

DEC nummer: 2008.I.03.027

Achtergrond: Eetstoornissen zijn complexe psychiatrische aandoeningen waarbij patiënten allerlei gedragseigenschappen vertonen, zoals, verhoogde angst, hyperactief en obsessief-compulsief gedrag en veranderde appetite. Deze eigenschappen komen ook voor in andere aandoeningen, zoals in obsessief-compulsieve stoornissen en depressie. Tweeling- en familiestudies hebben aangetoond dat zowel genetische als omgevingsfactoren een belangrijke rol spelen bij de ontwikkeling van eetstoornissen, maar causale interacties tussen omgeving en genen zijn nog niet gevonden.

Doel/hypothese: Onderzoeken in hoeverre maternale zorg, lichaamsgewicht, en genetische achtergrond bijdragen aan de ontwikkeling van eetstoornissen

Opzet studie: D.m.v. het bestuderen van verschillende pup en moeder combinaties bij muizen wordt bepaald in hoeverre maternale zorg, lichaamsgewicht en genetische achtergrond bijdragen aan de ontwikkeling van eetstoorniseigenschappen.

Vergadering 10 juli 2009

Titel studie: Axonale remodellering na behandeling van HI hersenschade met mesenchymale stamcellen op 3 en 10 dagen na inductie van het insult

Functionele effecten van behandeling met mesenchymale stamcellen op 3 en 10 dagen na ontstaan van hersenschade bij pasgeborenen

DEC nummer: 2009.I.06.038.

Achtergrond: Hypoxisch-ischemische hersenschade (HI) is een van de meest voorkomende oorzaken van sterfte of blijvende neurologische aandoeningen bij a term geboren kinderen. De incidentie is 3-9 per 1000 levend geboren baby's. De mechanismen betrokken bij HI hersenschade zijn slechts gedeeltelijk bekend en de therapeutische mogelijkheden zijn beperkt. In een eerder experiment hebben de onderzoekers mesenchymale stamcellen geïnjecteerd op 3 en 10 dagen na hersenschade. Uit deze studie bleek dat de dieren na een dubbele behandeling met stamcellen verbeterde motorfunctie hadden. Daarnaast bleek dat behandeling met stamcellen de endogene proliferatie stimuleert en dat er meer nieuwe hersencellen ontstaan.

Doel/hypothese: Doel van deze studie is te bepalen of meervoudige behandeling met mesenchymale stamcellen na hersenschade ervoor zorgt dat de hersencellen beter functioneren en of er nieuwe verbindingen tussen de cellen aangelegd worden.

Opzet van onderzoek: In deze studie willen de onderzoekers dieren behandelen op 3 en 10 dagen na ontstaan van de hersenschade. Op dag 21 zal een stof ingespoten worden dat ervoor zorgt dat neuronen die de poten aansturen gevolgd kunnen worden. Hierdoor kan bepaald worden waar deze cellen naartoe signaleren en of er nieuwe verbindingen gemaakt worden tussen verschillende hersengebieden en het ruggenmerg. Op dag 28 wordt er gekeken naar het effect van de stamcel behandeling in de hersenen en in het ruggenmerg. De complexe wisselwerking tussen mesenchymale stamcellen en het milieu in de hersenen na hypoxie-ischemie is niet na te bootsen in een in vitro systeem of een computer model.

Titel studie: Effect van chronische SSRI op vrouwelijk seksueel gedrag in rat.

DEC nummer: 2009.I.06.039.

Achtergrond: Seksuele disfunctie (FSD) in vrouwen die antidepressiva (SSRI) gebruiken zou zowel het directe gevolg kunnen zijn van hun ziekte (depressie/angst), dan wel een bijwerking van het geneesmiddel. Om dit te onderzoeken gaan we een SSRI testen in gezonde vrouwelijke ratten.

Doel/hypothese: Het doel van dit experiment is enerzijds het onderzoeken van de rol van SERT op vrouwelijk seksueel gedrag en anderzijds het ontwikkelen van een mogelijk diermodel voor door antidepressiva-geïnduceerde FSD. Hypothese: verlaagde seksuele activiteit na chronische SSRI toediening.

Opzet van onderzoek: Vrouwelijke ratten krijgen chronisch SSRI toegediend. Ze worden dan getest op hun seksuele activiteit. Een goed diermodel is noodzakelijk voor onderzoek naar achterliggende werkingsmechanismen van FSD. Dmv onderzoek met ratten kunnen in de toekomst misschien behandelingsmethoden ontwikkeld worden.

Titel studie: Verdere karakterisatie van dopaminerge veranderingen in het brein geïnduceerd door CRF

Verder onderzoek naar de interactie tussen de boodschapperstoffen CRF en dopamine

DEC nummer: 2009.I.06.040

Achtergrond: Bij mensen met schizofrenie is de boodschapperstof CRF in te grote hoeveelheden in de hersenen aanwezig. In dit project wordt onderzocht hoe CRF de concentraties van andere boodschapperstoffen kan veranderen en in welke hersengebieden dit gebeurt.

Doel/hypothese: Onze hypothese is dat CRF de concentraties van dopamine in de hersenen verandert en op die manier de informatieverwerking verstoort. Een verstoring van de informatie verwerking kan leiden tot psychoses.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers maken gebruik van muizen die overmatig veel CRF in het brein hebben. Gemeten wordt of geneesmiddelen die de werking van CRF blokkeren, de concentraties van dopamine gunstig beïnvloeden. Ook meten ze wat er gebeurt met de informatie verwerking als ze CRF toedienen bij muizen.

Titel studie: Farmacologische studie naar het effect van verhoogd CRF op de GABAA receptor
Toegenomen angst door een samenspel tussen de boodschapperstoffen CRF en GABA

DEC nummer: 2009.I.06.042

Achtergrond: Langdurige stress verhoogt concentraties van de boodschapperstof CRF (corticotropin releasing factor) in de hersenen. Dit leidt tot versterkte angst reacties. In dit project wordt het onderliggende mechanisme onderzocht.

Doel/hypothese: Vaststellen of hoge concentraties van CRF de effecten van GABA, een boodschapperstof die remmend werkt in onze hersenen, verstoort. Bovendien meten de onderzoekers of geneesmiddelen die de werking van GABA versterken de te sterke angst reactie kunnen verminderen.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers maken gebruik van muizenpups die overmatig veel CRF in het brein hebben. Gemeten wordt welke farmaca de angstreactie gunstig beïnvloeden. Hiervoor meten we de reactie van de muizenpups als ze bij hun nestgenootjes worden weggehaald. Met andere technieken wordt gemeten waar in de hersenen de werking van de boodschapperstoffen veranderd is.

Titel studie: Refinement of the somatosensory-evoked potential model in the rat: Single electrical pulses. DEC nummer: 2009.I.06.041

Verfijning van het somatosensory-evoked potential model in de rat: enkele elektrische pulsjes.

Achtergrond: Momenteel is er een gebrek aan objectieve parameters om pijn bij dieren adequaat te kunnen meten, wat het herkennen van pijn en het evalueren van pijnstilling bij dieren negatief beïnvloedt. Deze onderzoeksgroep heeft een model ontwikkeld, waarbij aan de hand van het meten van hersenactiviteit de mate van pijn bij dieren beoordeeld kan worden. Het is bekend dat angst invloed kan hebben op de mate van ervaren pijn. Echter, de invloed van angst op deze hersenactiviteit kan met het huidige model niet gemeten worden. Kennis over het effect van angst op pijn op hersenniveau zal bijdragen tot de ontwikkeling van betere objectieve parameters om pijn bij dieren adequaat te kunnen meten.

Doel/hypothese: De huidige studie onderzoekt of het huidige model zo aangepast kan worden, dat de effecten van angst op pijn gemeten kunnen worden op hersenniveau. Verwacht wordt dat (1) de kwaliteit van de hersenpotentiaal-metingen gelijk blijft of beter wordt en dat (2) de effecten van angst zichtbaar en interpreteerbaar worden.

Opzet van onderzoek: Er zal worden gekeken naar het gedrag en de hersenpotentialen van een groep dieren die elektrische pulsjes als pijnprikkel ontvangt. Daarbij zal gekeken worden of het effect van angst op hersenpotentialen zichtbaar wordt. Aangezien het mechanistisch (nog) niet mogelijk is de verwerking van angst en pijn en de interactie tussen beide te simuleren met computerprogramma's, is een *in vivo* studie noodzakelijk om de onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden.

Titel studie: Investigation of the relationship between neural activity, neural gene- expression and behaviour in mice that differ in anxiety related behaviour

Neurale activiteit in naïve en niet-naïve muizen die verschillen in angstgedrag

DEC nummer: 2009.I.06.044

Achtergrond: Angst is een biologisch relevante reactie. Echter, wanneer angst geen functie meer dient, kan er sprake zijn van pathologische angst (non-adaptief). Diermodellen die nu bestaan meten normale angst. Deze onderzoeksgroep wil onderzoeken of er in dieren pathologische angst bestaat. In eerder onderzoek hebben ze verschillen in angstgedrag gevonden in 2 muizenstammen; BALB/c muizen lijken adaptieve (normale) angst te laten zien, terwijl 129P3/J muizen non-adaptieve angst laten zien na herhaalde blootstelling aan dezelfde testomgeving. Daarnaast hebben de onderzoekers verschillen gevonden in hersenactiviteit nadat ze getest waren. Hersengebieden gerelateerd aan angst zijn minder actief in 129P3/J muizen.

Doel/hypothese: In deze studie wordt onderzocht of er een directe relatie bestaat tussen hersenactiviteit in bepaalde hersengebieden en het gedragsprofiel in deze 2 muizenstammen. De verwachting is dat er een directe correlatie bestaat tussen hersenactiviteit en het gedragsprofiel van deze muizen.

Opzet van onderzoek: De eerste groep dieren worden herhaaldelijk in een gedragstest geplaatst die ze mogen exploreren. Voor en na de test wordt een bloedmonster genomen voor stress hormoon bepaling. Na de laatste gedragstest wordt naar hersenactiviteit gekeken. De tweede groep dieren worden alleen geacclimatiseerd waarna hersenactiviteit wordt gemeten. Van die groep wordt 1

bloedmonster genomen voor basale bepaling van stress hormonen. Angstgedrag is een complexe eigenschap en kan alleen bestudeerd worden in levende organismen.

Titel studie: Social learning and spatial discounting

Afwegen in vissen

DEC nummer: 2009.I.06.045

Achtergrond: Individuen moeten een keuze maken tussen directe, nabije kleine beloningen of verre maar potentieel grotere beloningen. In dit experiment wordt onderzocht hoe vissen een afweging maken tussen grootte van een beloning en benodigde afstand om de beloning te krijgen, en de invloed van het observeren van de keuze van soortgenoten. Ook wordt bekeken hoe vissen kiezen wanneer zij leren van verschillende individuen.

Doel/hypothese: De verwachting is dat vissen hun eigen voorkeur zullen aanpassen naar een voorkeur voor een nabije beloning na het observeren van soortgenoten die ver weg gelegen beloningen prefereren, en dat zij de voorkeur van succesvollere individuen zullen kopiëren.

Opzet van onderzoek: Deze gedragsstudies kunnen niet worden uitgevoerd in experimenten zonder dieren. Er is te weinig bekend over de voorkeuren van vissen om een realistische computer simulatie te gebruiken.

Titel studie: Zebrafish social learning: 'personality' studies

Sociaal leren en karakter in zebravissen

DEC nummer: 2009.I.06.046

Achtergrond: Veel diersoorten, waaronder zebravissen, kunnen leren van hun soortgenoten in een groep. De onderzoekers willen begrijpen wat individuen van elkaar kunnen leren, welke mechanismen hieraan ten grondslag liggen en hoe individuele verschillen in sociaal leren de evolutie van sociaal gedrag kunnen beïnvloeden. Daartoe testen zij individuen in verschillende contexten (foerageer- en scholingsgedrag en reactie op stress) om verschillen tussen individuen en consistentie in gedrag aan te tonen. Resultaten zullen meer inzicht geven op het mechanisme waarmee individuen leren en informatie van soortgenoten gebruiken.

Doel/hypothese: (1) Zebravissen verschillen op individueel niveau hoe ze gebruik maken van informatie van soortgenoten. (2) Individuen zullen informatie van soortgenoten op dezelfde manier gebruiken, ongeacht de context. (3) Zebravissen gebruiken informatie van soortgenoten om te bepalen waar zij foerageren. (4) Individuen gebruiken sociaal geheugen om te bepalen met wie samen te scholen.

Opzet van onderzoek: Eerst zullen de onderzoekers korte pilot studies doen om te bepalen of zebravissen soortgenoten kunnen herkennen en hoe zij reageren op de introductie van een onbekend voorwerp. Wanneer dit is vastgesteld zal een groep individuen getest worden op zowel het sociaal leren van een foerageerlocatie, het vormen van een voorkeur om samen te scholen met bekende/onbekende soortgenoten en de reactie op het introduceren van een onbekend voorwerp. Elk individu wordt apart getest in elk experiment, zodat individuele reactie kunnen worden vergeleken.

Titel studie: Neuroanatomy of isotocin and vasotocin in the zebrafish and guppy – pilot study

De neuro-anatomie van isotocine en vasotocine in de zebravis en de guppy – een pilot studie

DEC nummer: 2009.I.06.047

Achtergrond: Hormonen zijn belangrijke regulatoren in het gedrag van dieren en onderzoek heeft aangetoond dat de neuropeptiden oxytocine en vasopressine een belangrijke rol spelen in het gedrag van zoogdieren. Gedurende de evolutie zijn deze neuropeptiden weinig veranderd en bestaan ook in vissen – isotocine en vasotocine. Het is niet bekend of deze hormonen ook sociaal gedrag in vissen reguleren, of dat deze regulatie alleen in zoogdieren plaats heeft. In deze aanvraag wordt de invloed van isotocine en vasotocine onderzocht op sociaal gedrag in 2 soorten, guppies en zebravissen, om de relatie tussen hormonen en sociaal gedrag in niet-zoogdieren te begrijpen.

Doel/hypothese: Om een kader te scheppen voor de studies naar de invloed van isotocine en vasotocine op sociaal gedrag en leren in vissen, zullen de onderzoekers de expressie van deze hormonen in 2 lijnen zebravissen en 2 lijnen guppies bepalen. Deze soorten en lijnen vertonen opvallende verschillen in sociaal gedrag, en de onderzoekers verwachten verschillen te vinden in de distributie van de neuronen in de hersenen.

Opzet onderzoek: Twee lijnen zebravissen en twee lijnen guppies zullen gebruikt worden. Van elke lijn zullen 20 vissen gebruikt worden om de hersenen te verkrijgen. Van elke groep worden 10 hersenen gebruikt om isotocine en 10 hersenen om vasotocine neuronen in kaart te brengen. Coupes van de hersenen worden gemaakt en gekleurd om elk type neuron te tellen. Het gebruik van proefdieren is noodzakelijk omdat er geen modellen bestaan van de hersenfunctie en anatomie van deze soorten.

Titel studie: Zoeken naar koortsconvulsie gevoeligheids genen.

Het identificeren van koortsconvulsiegevoeligheidsgenen in muizen

DEC nummer: 2009.I.06.048.

Achtergrond: Kinderen tussen 6 maanden en 5 jaar kunnen tijdens koorts stuipjes krijgen. Dit kan erg vervelend zijn voor de ouders. Als kinderen meerdere malen koortsstuipen hebben gehad, dan kan de kans toenemen op het ontwikkelen van epilepsie als ze volwassen zijn. Omgeving en genetische aanleg kan de kans op het ontwikkelen van koortsstuipen bepalen. Er is weinig bekend over de genen voor het ontwikkelen van koortsstuipen en de relatie met epilepsie. Om die reden proberen de onderzoekers genen te zoeken voor koortsconvulsiegevoeligheid. Zo zouden in de toekomst koortsstuipen en de ontwikkeling van epilepsie op latere leeftijd geremd kunnen worden met medicatie.

Doel: Het identificeren van koortsconvulsie gevoeligheidsgenen kan er toe leiden dat mensen met deze gevoeligheidsgenen preventief medicatie krijgen en zo kan de ontwikkeling van epilepsie geremd worden.

Opzet onderzoek: Op dit moment hebben de onderzoekers een paar kandidaat genen gevonden die een rol zouden kunnen spelen bij het ontwikkelen van koortsstuipen in muizen. De rol van kandidaat genen op het ontwikkelen van koortsstuipen willen ze in muizen testen door de expressie van deze genen te manipuleren en te kijken of deze muis dan minder gevoelig is voor koortsstuipen. Muizen krijgen koortsstuipen door hun lichaamstemperatuur langzaam iets te verhogen.

Titel studie: Evalueren effect urethaan anesthesie op HI en EEG.

DEC nummer: 2009.I.06.049

EEG/MRI bij permanente focale neonatale hypoxie-ischemie

Achtergrond: Gebrek aan zuurstof en voedingsstoffen door een afname in doorbloeding (hypoxie-ischemie (HI)) rond de geboorte is een belangrijke oorzaak van neonatale hersenafwijkingen en sterfte. Premature neonaten hebben een verhoogde HI incidentie (~ 60% van de levend geboren). Op de neonatologie afdeling van het Maxima Medisch Centrum (MMC) te Veldhoven vindt bij premature neonaten continue monitoring met behulp van EEG plaats. Om tijdig zicht op (verdere) ontwikkeling van hersenschade te verkrijgen, en eventueel te kunnen interveniëren, is een EEG niet afdoende en dient een MRI onderzoek plaats te vinden. Het is dus noodzakelijk te weten wanneer dit MRI onderzoek vereist is.

Doel/hypothese: Op de afd. neonatologie in het MMC te Veldhoven vindt bij neonaten met een verhoogd risico op hersenschade continue monitoring plaats met behulp van EEG. Het MMC zou graag op basis van de EEG meting willen vaststellen of een uitgebreid MRI onderzoek noodzakelijk is. Het is dus noodzakelijk te weten wanneer dit MRI onderzoek vereist is. Hiertoe is kennis van de correlatie tussen EEG en MRI van belang.

Opzet van onderzoek: Om de correlaties tussen EEG en MRI te kunnen onderzoeken is het plan ontwikkeld om simultaan MRI en EEG te meten bij neonatale ratten met een focale ischemie. De MRI metingen zijn zgn. diffusion weighted images (DWI). Met behulp van deze DWI kan in een vroeg stadium ischemisch weefsel, met mogelijk nog reversibele schade, gedetecteerd worden.

Titel studie: Hyperthermie model in muis voor humane temporaalkwab epilepsie epileptogenese onderzoek".

DEC nummer: 2009.I.06.050.

Koortsstuipen en TLE (Temporaalkwab epilepsie); waarom krijgt het ene kind wel koortsstuipen en de ander niet? Wat zijn de veranderingen in het brein die kunnen leiden tot TLE?

Achtergrond: Bij ca. 5% van de kinderen treden koortsconvulsies op in het eerste levensjaar. Deze kinderen hebben een 10 maal hogere kans om temporaalkwab epilepsie (TLE) te krijgen op latere

leeftijd. Om te onderzoeken welke kinderen gevoelig zijn voor koorts convulsies en een verhoogd risico lopen om TLE te krijgen wekken de onderzoekers koortsconvulsies op bij muizen.

Doel/hypothese: Het vinden van genetische factoren die verantwoordelijk zijn voor een verhoogde kans op koortsstuipen. Het karakteriseren van veranderingen in het brein na koortsstuipen en uitzoeken welke veranderingen epileptogeen zijn. Uiteindelijk doel van dit onderzoek is een bijdrage te leveren aan het identificeren van de risicopopulatie, de vroege diagnose van TLE en de ontwikkeling van anti-epileptica.

Opzet van onderzoek: Door verschillende muizenstammen met elkaar te vergelijken wordt onderzocht welke genen bijdragen tot gevoeligheid voor koortsconvulsies en TLE. Bovendien vervolgen de onderzoekers het ontstaan van TLE (epileptogenese) bij muizen en vergelijken dat met mensen (hersenmateriaal van patiënten). Voor onderzoek naar zowel het ontstaan van koortsstuipen, als de epileptogenese zijn intacte neuronale netwerken nodig 'in hun natuurlijke omgeving' en deze muizen experimenten zijn helaas de enige manier om dit onderzoek te kunnen doen. We kunnen onze resultaten wel meteen vergelijken met het epileptische humane patiënten materiaal dat wij krijgen (een vergevorderd stadium van TLE).

Vergadering van 12 augustus 2009

Titel studie: Genetics of compulsivity behavior in mice

Identificatie van de neurobiologische mechanismen van OCD.

DEC nummer: 2009.I.06.051

Achtergrond: Obsessief-compulsief gedrag (OCD) leidt tot een ernstige verstoring van het dagelijks leven. De ontwikkeling van preklinische gedragsmodellen is essentieel om meer inzicht te verkrijgen in dit complexe gedrag, om de neurobiologische mechanismen te ontrafelen, en om nieuwe behandelingsmethoden te ontwikkelen. In deze studie willen onderzoekers nieuwe genetische mechanismen, die ten grondslag liggen aan compulsief gedrag, identificeren.

Doel/hypothese: OCD is een psychiatrische aandoening die bij 2 - 3% voorkomt. OCD patiënten kunnen hun rituelen zo excessief uitvoeren dat hun dagelijks leven hieronder lijdt. Preklinisch onderzoek is nodig om beter inzicht te krijgen in neurobiologische mechanismen van compulsief gedrag om tot een betere ontwikkeling van therapie strategieën te komen.

Opzet van onderzoek: Door middel van gedragsfenotypering van verschillende muizen inteeltstammen kan onderzoek worden gedaan naar de erfelijke gevoeligheid om compulsief gedrag te ontwikkelen. Via systematische kruisingen kunnen op deze manier nieuwe moleculaire mechanismen van dit gedrag in kaart worden gebracht.

Titel studie: Gefocuseerd ultrageluid op geleide van Magnetische Resonantie beeldvorming in de behandeling van atherosclerose (aderverkalking)

DEC nummer: 2009.I.08.052

Achtergrond: Aderverkalking is de oorzaak van hart- en vaatziekten zoals hartinfarct en herseninfarct. Deze hart- en vaatziekten zijn de belangrijkste oorzaak van sterfte in de westerse wereld, verantwoordelijk voor circa 35% van alle sterfgevallen. Behandelingsmogelijkheden bestaan uit voldoende lichaamsbeweging, medicijnen en operatieve ingrepen. Bovendien worden steeds vaker behandelingen via slangetjes via de slagaders in de lies uitgevoerd, zoals dotteren en het plaatsen van een metalen buisje ter plaatse van de verkalking.

Doel/hypothese: Huidig onderzoek is opgezet om na te gaan of het mogelijk is aderverkalking te behandelen door middel van gefocuseerd ultrageluid.

Opzet van onderzoek: Omdat het effect van behandeling op levend weefsel nog niet bekend is, moet het onderzoek eerst worden uitgevoerd op proefdieren voordat de behandeling bij mensen mag worden uitgevoerd.

Titel studie: Het effect van eltoprazine in beloning en dopamine

DEC nummer: 2009.I.05.025

Achtergrond: Huidige antidepressiva zijn niet voldoende effectief. Omdat vervelende bijwerkingen snel optreden en een therapeutisch effect pas na een paar weken merkbaar is, stoppen veel mensen met de behandeling. De huidige antidepressiva zijn voornamelijk gebaseerd op het verhogen van serotonine. Recent onderzoek wijst uit dat mogelijk ook dopamine belangrijk is ("wanting"). Gedacht wordt dat Eltoprazine invloed uitoefent op anhedonie (verlies van plezier, een van de kernsymptomen van depressie). Serotonine en dopamine beïnvloeden elkaar in het brein.

Eltoprazine is een stof die op serotonine receptoren werkt en ook de dopaminespiegel verhoogt en daardoor een mogelijk antidepressieve werking heeft.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is uit te zoeken in welke mate verschillende doseringen van Eltoprazine de neurotransmitters dopamine en serotonine verhogen en verlagen. Daarnaast zijn de onderzoekers geïnteresseerd in wat het effect is van Eltoprazine op hedonie, in welke mate ervaart een rat de stof Eltoprazine als belonend?

Opzet van onderzoek: Om uit te zoeken hoe Eltoprazine de neurotransmitters in het brein beïnvloedt, doen de onderzoekers een microdialyse studie. Hierbij wordt een probe geïmplant in de hersenen en op die manier kan hersendialysaat worden afgenomen. Dit hersendialysaat wordt naderhand geanalyseerd. Door tijdens de microdialyse Eltoprazine te geven kunnen ze kijken wat de stof doet op de neurotransmitters. In een andere studie geven ze Eltoprazine aan dieren en meten de mate van anhedonie met behulp van ICSS (dit is een zeer stabiele maat voor (an)hedonie). Een verhoogde threshold in ICSS na een Eltoprazine injectie geeft aan dat het dier de stof belonend vindt.

Titel studie: Mechanismen betrokken bij chronische ontstekingspijn**DEC nummer: 2009.I.08.054**

Achtergrond: De onderzoekers hebben gezien dat in bepaalde muizen (GRK2+/- muizen) chronische pijn ontstaat na ontsteking in de poot, terwijl dit bij normale muizen niet het geval is. In deze studie willen de onderzoekers het mechanisme van dit fenomeen onderzoeken om later behandelingen te kunnen ontwikkelen voor patiënten die ook lijden aan chronische ontstekingspijn.

Doel/hypothese: Ze gaan de muizen behandelen met specifieke remmers van signaleringsroutes (PI3Kinase remmer en IL-1RA) die ze toedienen in het ruggenmerg. Hierbij verwachten de onderzoekers dat de chronische hyperalgesie in GRK2 muizen verdwijnt.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers geven een ontstekingsstof in de poot van de muis waardoor de poot sneller teruggetrokken wordt van een warmtebron. Op deze manier weten ze of de muizen gevoeliger zijn voor een pijnlijke prikkel. De muizen krijgen vervolgens een behandeling met remmers van de signaleringsroute en de onderzoekers gaan dan na of dit de gevoeligheid voor pijn normaliseert.

Titel studie: Hersenontwikkeling van biggen**DEC nummer: 2009.I.08.055**

Achtergrond: De big wordt vaak gebruikt als diermodel voor problemen rondom de geboorte vanwege de gelijkenis met de mens. Gegevens over de vroege ontwikkeling van het brein van de big zijn echter weinig gedetailleerd en deels verouderd.

Doel/hypothese: Ter ondersteuning van modellen die biggen gebruiken, zullen de onderzoekers de hersenen van biggen van pasgeboren tot 28 dagen leeftijd in kaart brengen met behulp van MRI.

Opzet van onderzoek: Biggen zullen geëuthanaseerd worden op 1, 14 en 28 dagen na de geboorte. Na de euthanasie zullen de hersenen gedetailleerd in kaart gebracht worden met behulp van een MRI scanner.

Titel studie: De rol van Ptpn1 in de ontwikkeling van activity-based anorexia (ABA).**DEC nummer: 2009.I.08.056**

Achtergrond: Eetstoornissen zijn complexe psychiatrische aandoeningen waar patiënten allerlei gedragseigenschappen vertonen, zoals, verhoogde angst, dwangmatig gedrag en veranderde motivatie om te eten. Deze eigenschappen komen ook voor in andere aandoeningen, zoals in obsessief-compulsieve stoornissen en depressie. Anorexia nervosa is een ernstige eetstoornis die m.n. voorkomt bij jonge vrouwen (15-19 jaar) en waarbij 10-15% van de patiënten sterft door zelfuithongering. Tweeling- en familiestudies hebben aangetoond dat genetische factoren een belangrijke rol spelen bij de ontwikkeling van eetstoornissen, maar de causatieve genen zijn nog niet gevonden.

Doel/hypothese: Het doel van dit experiment is om de rol van Ptpn1 (proteïne tyrosine fosfatase, non-receptor type1) te testen bij de ontwikkeling van ABA, een preklinisch model voor pathofysiologische processen bij anorexia nervosa. Recent onderzoek heeft uitgewezen dat het eiwit tyrosine fosfatase, non-receptor type 1 (Ptpn1) een van de genen kan zijn die betrokken is in de ontwikkeling van anorexia.

Opzet van onderzoek: Met behulp van een preklinisch model voor anorexia nervosa kunnen de onderzoekers de functie van genen bestuderen in processen (bijvoorbeeld de ontwikkeling van hyperactief gedrag) die relevant zijn voor de ontwikkeling en het chronische aspect van dit dramatische ziektebeeld.

Titel studie: Locus voor alcoholconsumptie op chromosoom 2**DEC nummer: 2009.I.08.057**

Achtergrond: De kans dat iemand, die in aanraking komt met alcohol ook daadwerkelijk verslaafd raakt, wordt bepaald door een aantal factoren. Uit wetenschappelijk onderzoek is duidelijk geworden dat, onder meer versterkt door genoemde risicofactoren waaronder genetische en omgevingsfactoren, alcoholgebruik kan leiden tot veranderingen in de hersenen die resulteren in alcoholverslaving, dat gekenmerkt wordt door verlies van controle over alcoholgebruik. Op dat moment is geen sprake meer van 'eigen verantwoordelijkheid' maar van een hersenziekte. In deze studie wordt de rol van

chromosoom 2 van de muis - en individuele genen in deze regio - onderzocht voor hun rol in het ontstaan van alcoholverslaving.

Doel/hypothese: De hypothese is dat specifieke genen op chromosoom 2 van de muis bepalend zijn voor individuele verschillen in de gevoeligheid voor alcohol. Het doel van deze studie is om de verantwoordelijke regio op dit chromosoom nader in kaart te brengen.

Opzet van onderzoek: Muizenstammen, die genetisch verschillend zijn voor chromosoom 2, worden met elkaar en met eerder geteste muizenstammen vergeleken op alcoholconsumptie. Hierdoor kunnen de onderzoekers beter bepalen welk deel van chromosoom 2 belangrijk is en mogelijk ook welke genen bepalend zijn. Alcoholisme is een complexe hersenaandoening. De complexe gedragsveranderingen en de neurobiologische mechanismen die ten grondslag liggen aan en gepaard gaan met de ontwikkeling van alcoholisme kunnen alleen bestudeerd worden in intacte dieren.

Titel studie: Genetische invloed op alcohol zelftoediening en sensitizatie

DEC nummer: 2009.I.08.058

Achtergrond: De kans dat iemand die in aanraking komt met alcohol ook daadwerkelijk verslaafd raakt, wordt bepaald door een aantal factoren. Dit kunnen omgevingsinvloeden zijn, zoals stress, maar ook genetische variaties tussen individuen. Uit wetenschappelijk onderzoek is duidelijk geworden dat, onder meer versterkt door genoemde risicofactoren, alcoholgebruik kan leiden tot veranderingen in de hersenen die resulteren in alcoholverslaving, die gekenmerkt wordt door verlies van controle over alcoholgebruik. Op dat moment is geen sprake meer van 'eigen verantwoordelijkheid' maar van een hersenziekte. Deze studie is gericht op genetische factoren betrokken bij gevoeligheid voor alcohol en alcoholisme.

Doel/hypothese: In dit project worden genen op chromosoom 2, die belangrijk zijn voor alcoholinname, en genen die betrokken zijn bij de ontwikkeling van het beloningssysteem in de hersenen onder de loep genomen. Onze hypothese is dat deze genen de gevoeligheid voor alcoholinname bepalen door effecten op de belonende werking van alcohol, dan wel de gevoeligheid voor (aanpassing aan) alcohol.

Opzet van onderzoek: Specifieke muizenstammen worden getest op zelftoediening van alcohol en op acute en chronische effecten van alcohol op (motorische) activiteit. Alcoholisme is een complexe hersenaandoening waarbij structuren zoals de amygdala een belangrijke rol spelen. De complexe gedragsveranderingen en de neurobiologische mechanismen, die ten grondslag liggen aan de ontwikkeling van alcoholisme kunnen alleen bestudeerd worden in dieren.

Titel studie: Amygdala genen en alcohol verslaving

DEC nummer: 2007.I.06.087

Achtergrond: De kans dat iemand die in aanraking komt met alcohol ook daadwerkelijk verslaafd raakt wordt bepaald door een aantal factoren. Uit wetenschappelijk onderzoek is duidelijk geworden dat, onder meer versterkt door genoemde risicofactoren waaronder genetische verschillen, alcoholgebruik kan leiden tot veranderingen in de hersenen die resulteren in alcoholverslaving, die gekenmerkt wordt door verlies van controle over alcoholgebruik. Op dat moment is geen sprake meer van 'eigen verantwoordelijkheid' maar van een hersenziekte. In deze studie wordt een aantal genen in de amygdala, een hersengebied betrokken bij angst en emoties, onderzocht voor hun rol in het ontstaan van alcoholverslaving.

Doel/hypothese: Onze hypothese is dat de amygdala een centrale rol speelt in het ontstaan van alcoholverslaving. Het doel van deze studie is om specifieke genen - bekend uit de literatuur en voorgaand werk - in dit hersengebied te onderzoeken voor hun rol in het ontstaan van alcoholverslaving.

Opzet van onderzoek: Specifieke genen in de amygdala van wild type muizen worden verlaagd door middel van een lentivirus dat een gen-suppressor tot expressie kan brengen. Dit zal resulteren in verlaging van de niveaus van de specifieke genen. Door alcoholconsumptie door muizen met en zonder gensuppressie te vergelijken kunnen de onderzoekers de rol van deze specifieke genen in de amygdala in alcohol consumptie bepalen. Alcoholisme is een complexe hersenaandoening waarbij structuren zoals de amygdala een belangrijke rol spelen. De complexe gedragsveranderingen en de neurobiologische veranderingen en mechanismen die ten grondslag liggen aan de ontwikkeling van alcoholisme kunnen alleen bestudeerd worden in intacte dieren.

Titel studie: Beïnvloeden van de locomotor sensitiserende effecten van verslavende stoffen.
Beïnvloeden van de locomotor sensitiserende effecten van verslavende stoffen

DEC nummer: 2009.I.08.059

Achtergrond: Drugverslaving is een groot klinisch en sociaal-economisch probleem in onze Westerse maatschappij, waarvoor nauwelijks effectieve geneesmiddelen beschikbaar zijn. Het is bekend dat veel verslavende stoffen leiden tot hyperactiviteit. Recentelijk is aangetoond dat men dit effect op activiteit kan beïnvloeden met verschillende stoffen die binden aan specifieke receptoren in de hersenen zoals de melanocortine 4 receptor. De mechanismen achter deze interactie zijn echter nog onduidelijk. Dit project beoogt op te helderen hoe stoffen die de werking van bepaalde receptoren veranderen, invloed hebben op hoe verslavende stoffen leiden tot een verhoging van de activiteit. Doel/hypothese: Doel van de studie is ophelderen hoe stoffen die binden aan bepaalde receptoren ervoor zorgen dat de werking van verslavende stoffen wordt beïnvloedt. Hierbij richten de onderzoekers zich in deze studie op de verhoging van de activiteit die wordt veroorzaakt door verslavende stoffen.

Opzet van onderzoek: Er zal onderzocht worden in hoeverre stoffen, die G-eiwit gekoppelde receptoren zoals de melanocortine receptor stimuleren danwel remmen, de effecten van verslavende stoffen beïnvloeden. Hierbij kijken de onderzoekers of er een verschil is in activiteit na toediening van verslavende stoffen tussen ratten die wel of niet een stof krijgen toegediend. Daarna zal ex-vivo de neurale activiteit gemeten worden. Gezien de complexiteit van de hersenen en van verslaving kan dit onderzoek alleen met intacte dieren gebeuren.

Titel studie: Het bestuderen van de rol van sema-7A in de regulatie van gedrag

DEC nummer: 2009.I.08.060

Achtergrond: Ontwikkelingsstoornissen van de hersenen kunnen zich manifesteren in gedragsafwijkingen bij kinderen en jong volwassenen. Recentelijk zijn subtiele morfologische (synaptische) veranderingen gevonden in de hersenen van patiënten met ontwikkelingsstoornissen zoals autisme en schizofrenie. Deze veranderde neuronale connectiviteit wordt gezien als een mogelijk substraat voor de bovengenoemde gedragsafwijkingen. Het is daarom belangrijk te achterhalen welke moleculaire mechanismen normaal ten grondslag liggen aan het tot stand komen van neuronale connectiviteit en vervolgens welke van deze mechanismen zijn aangedaan in autisten en/of schizofrene patiënten.

De ontwikkeling van zenuwbanen en het tot stand komen van synaptische verbindingen wordt gereguleerd door zogenaamde 'axon guidance eiwitten'.

Doel/hypothese: Het doel van dit onderzoek is om de functie te identificeren van semaphorin-7A, een 'axon guidance eiwit', in de regulatie van gedrag.

Opzet onderzoek: Muizen met een deletie in het sema-7A gen worden vergeleken met wild type controles in een aantal gedragstesten voor exploratief gedrag.

Titel studie: Implementatie en validatie van een batterij van gedragstesten voor het meten van emotionele reactiviteit en leren en geheugen bij leghennen

DEC nummer: 2009.I.08.061

Achtergrond: De opfok-, huisvestings- en productiecondities bepalen in sterke mate het welzijn van legkippen. Deze condities drukken een "stempel" op het functioneren van het centrale zenuwstelsel. Deze functie kan door middel van gedragstesten worden onderzocht. De onderzoekers willen een viertal testen opbouwen, waarmee de emotionaliteit en het leervermogen van legkippen objectief kan worden bepaald. Zij willen de gevoeligheid van de testen onderzoeken, door twee lijnen van legkippen met elkaar te vergelijken. Tevens willen ze weten of de volgorde, waarin de testen worden afgenomen invloed heeft op de testresultaten, en of deze testen geschikt zijn om een paar dagen oude kuikens te testen.

Doel/hypothese: Doel van het onderzoek is het opbouwen en uittesten van een viertal testen, waarmee de emotionaliteit en het leervermogen van legkippen kan worden bepaald.

Opzet studie: Er worden drie experimenten uitgevoerd. In het eerste experiment wordt gekeken, of een viertal gedragstesten verschillen tussen twee lijnen van legkippen kan opsporen. In het tweede onderzoek wordt gekeken, of de volgorde waarin de testen worden uitgevoerd, de testresultaten beïnvloedt. Wanneer er binnen de looptijd van het project na uitvoeren van de eerste twee experimenten nog tijd beschikbaar is, dan wordt in een derde experiment onderzocht of de testen ook

bruikbaar zijn voor het testen van enkele dagen oude kuikens (wanneer het antwoord ja is, dan staan er testen ter beschikking waarmee legkippen van alle leeftijden kunnen worden getest. Dit is van belang voor longitudinaal onderzoek).

Titel studie: Het effect van methylfenidaat op hypoxisch-ischemische geïnduceerde hyperlocomotie

DEC nummer: 2009.I.08.062

Achtergrond: Baby's die te maken hebben gehad met hypoxie en ischemie (HI) rondom de geboorte krijgen regelmatig te maken met cognitieve en gedragsstoornissen op latere leeftijd. Ook is bij deze groep kinderen een hogere incidentie van attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) geconstateerd. De oorzaak van ADHD is op het moment echter onbekend. Bovendien is er nog geen diermodel dat aan alle kwalificatie-eisen voldoet om een goed diermodel voor ADHD te zijn. In deze studie wordt onderzocht of HI ook in het door deze onderzoeksgroep gebruikte muizen-diermodel aanzet geeft tot ADHD-achtig gedrag. Mocht dit het geval zijn dan kunnen ze onderzoeken hoe dit gedrag ontstaat en ook verdergaan met de ontwikkeling van mogelijke medicaties.

Doel/hypothese: De verwachting is (zoals al in eerder onderzoek aangetoond) dat dieren na HI veel meer bewegen dan controle-dieren en dat deze hyperlocomotie kan worden tegengegaan m.b.v. methylfenidaat (een medicijn dat veel wordt gebruikt tegen ADHD) in de dieren na HI, maar niet bij de controle-dieren. Hiermee zouden de onderzoekers de eerste aanwijzingen hebben dat HI rondom de geboorte kan leiden tot ADHD.

Opzet onderzoek: Onderzocht wordt of de hyperlocomotor-activiteit na HI zoals eerder is gezien kan worden tegengegaan door het toedienen van methylfenidaat. Dit kan alleen in een intact dier aangezien het gedrag als belangrijkste uitleesmaat zal worden gebruiken.

Titel studie: Effect van behandeling met stamcellen en lichaamsbeweging op hersenschade.

DEC nummer: 2009.I.08.063

Achtergrond: Hypoxisch-ischemische hersenschade (HI) is een van de meest voorkomende oorzaken van sterfte of blijvende neurologische aandoeningen bij a term geboren kinderen. De incidentie is 3-9 per 1000 levend geboren baby's. De mechanismen betrokken bij HI hersenschade zijn slechts gedeeltelijk bekend en er is nog geen goede behandeling voor. In een eerder experiment hebben de onderzoekers stamcellen geïnjecteerd op 3 en 10 dagen na hersenschade. Uit deze studie bleek dat de dieren na een dubbele behandeling met stamcellen minder schade in de hersenen hadden. Uit eerder onderzoek is bekend dat lichaamsbeweging de aanmaak van nieuwe hersencellen stimuleert.

Doel/hypothese: Bepalen of lichaamsbeweging in combinatie met stam cel behandeling een effect heeft op hersenschade bij pasgeborenen.

Opzet studie: In deze studie willen de onderzoekers dieren behandelen met stamcellen op 10 dagen na ontstaan van de hersenschade. Om te bepalen of lichaamsbeweging een bijdrage levert aan het herstel na hersenschade zal in de kooi wel of niet een looprad aanwezig zijn waardoor de dieren vrijblijvend lichaamsbeweging kunnen krijgen. Uiteindelijk zal bepaald worden wat het effect van de behandeling is op de motoriek en de grootte van de schade. De complexe wisselwerking tussen mesenchymale stamcellen en het milieu in de hersenen na hypoxie-ischemie is niet na te bootsen in een in vitro systeem of een computer model.

Titel studie: Testen van drie verschillende inteeltstammen om hun gedrag met betrekking tot endofenotypes van schizofrenie te bestuderen

DEC nummer: 2009.I.08.064

Achtergrond: Schizofrenie is een erfelijke psychiatrische aandoening die bij 1-2% van de bevolking voorkomt. Als de aandoening zich eenmaal geuit heeft zal de patiënt hier de rest van zijn leven last van houden. Vooral de negatieve symptomen (o.a. sociaal isolement) kunnen nog steeds niet behandeld worden.

Doel/hypothese: Ook de etiologie van de ziekte is nog grotendeels onbekend waardoor ook de behandelingsmogelijkheden van de positieve symptomen beperkt zijn. Meer inzicht in zowel de genetische alsmede daardoor ook de neurologische ontstaanswijze van schizofrenie zal niet alleen aan het fundamentele begrip van de ziekte bijdragen, maar helpen uiteindelijk betere therapieën te ontwikkelen.

Opzet onderzoekers: Onderzocht wordt in hoeverre de muizen inteeltstammen C57BL/6J, DBA/2J en WSB/EiJ voor gedragsmatige endofenotypes, die betrekking hebben op schizofrenie bij de mens, van elkaar verschillen. Deze stammen zullen later voor het generen van knock-down muizen gebruikt worden om zo de invloed van genetische achtergrond op genotype-fenotype interacties voor schizofrenie te onderzoeken.

De gekozen inteeltstammen van de muis zullen in een viertal gedragstesten geanalyseerd worden om gedragseigenschappen gerelateerd aan schizofrenie te meten (zoals stereotypieën, geheugen en sociaal gedrag). In de breinen zal daarnaast de expressie van verschillende genen worden gemeten. D.m.v. het meten van corticosteron waarden in bloedplasma zal de acute hormoonreactie op de omgeving gemeten kunnen worden.

Titel studie: De neurale substraten van initiatie van eetgedrag

Welke neuronale populaties zijn betrokken bij het anticiperen op eten?

DEC nummer: 2009.I.08.065

Achtergrond: In de huidige samenleving komen eetstoornissen zoals obesitas en anorexia nervosa steeds vaker voor. Mensen die lijden aan een eetstoornis hebben een verstoorde balans van energie-inname en energie-verbruik. Hersengebieden die betrokken zijn bij de motivatie om te eten nemen dan de controle van eetgedrag over. Door te kijken naar de neuronale populaties die actief worden tijdens dit anticipatoir gedrag, krijgen de onderzoekers een beeld van de neuronen die een rol spelen bij de motivatie om te eten. Dit brengt de onderzoekers een stap dichterbij het ontrafelen van de processen die een rol spelen bij de regulatie van eetgedrag en bij die processen die verstoord zijn in mensen met een eetstoornis.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen ontrafelen welke hersengebieden en signaleringsstoffen betrokken zijn bij de initiatie en motivatie om te eten.

Opzet studie: Als ratten elke dag op hetzelfde tijdstip beperkt de beschikking hebben over voedsel, vertonen zij anticipatie op het eten in de vorm van verhoogde activiteit. Door te kijken in de hersenen van deze ratten, welke gebieden actief zijn tijdens deze anticipatie, en of de onderzoekers met bepaalde stoffen dit gedrag kunnen veranderen, hopen de onderzoekers meer inzicht te krijgen in de regulatie van eetgedrag en de signaleringsprocessen die betrokken zijn bij de motivatie om te eten.

Vergadering 9 september 2009

Titel studie: Validatie Equine Performance Test

Validatie inspanningstest voor dressuur- en springpaarden

DEC nummer: 2009.I.09.066

Achtergrond: Rijpaarden die aangeboden worden met als klacht verminderd presteren ondergaan vaak een multidisciplinair onderzoek waarbij hart, longen, spieren en bewegingsapparaat veel aandacht krijgen. Als onderdeel van dit onderzoek wordt vaak een inspanningstest gebruikt op de lopende band zodat de genoemde orgaansystemen tijdens inspanning goed beoordeeld kunnen worden. Inspanningstesten worden voor renpaarden en dravers al lang gebruikt en universele testen zijn voor deze paarden inmiddels bekend. Voor de dressuur-, spring-, endurance-, men- en westernpaarden is dit niet het geval. De inspanningstesten voor dravers en volbloeden voldoen niet en er is dan ook dringend behoefte aan een nieuwe test.

Doel/hypothese: Valideren inspanningstest voor dressuur/springpaarden op alle niveaus en starten met verzamelen normaalwaarden fitheidscurve indien test voldoet d.w.z. voldoende inspanning geeft om plasma lactaat hoger te krijgen dan 4 mmol/L.

Opzet onderzoek: Start experiment: inspanningstest op lopende band met een warming up, vervolgens 2 min op snelheid die hartslag genereert van 150-160 slagen/min, 2 min snelheid HF 160-170 sl/min, 2 min snelheid 170-180 sl/min, vervolgens cooling down. Bloedafname vindt plaats via katheters voor de test, na 2 min HF 150-160, na 2 min HF 160-170, na 2 min HF 170-180, na 5 min cooling down en vervolgens na 3.5 uur. Bepalingen betreffen plasma lactaat, spierenzymconcentraties voor en na inspanning en arteriële bloedgasen. Tijdens inspanning vindt er een continue registratie van het hartritme plaats. Proefpaarden zijn gewend aan de lopende band en beschouwen dit als normale training.

Titel studie: The effect of a novel triple reuptake inhibitor on neurotransmitter levels in the prefrontal cortex, nucleus accumbens and dorsal striatum of mice: a microdialysis study

Het effect van een nieuwe antidepressivum op neurotransmitter concentraties in drie hersenstructuren van muizen.

DEC nummer: 2009.I.09.068

Achtergrond: De huidige antidepressiva werken hoofdzakelijk op serotonine, maar vertonen veel bijwerkingen. Nieuwe, veelbelovende antidepressiva zijn de triple heropnameremmers (TRIs) die niet alleen serotonine (5HT), maar ook dopamine (DA) en noradrenaline (NA) verhogen.

Doel/hypothese: De prefrontale cortex (PFC) is een belangrijk hersengebied in onderzoek naar depressie. De vraag is nu wat precies het effect is van dit nieuwe antidepressivum op de drie genoemde neurotransmitters. In welke mate verandert deze TRI de concentraties in de PFC? Twee hersenstructuren (striatum (STR) en nucleus accumbens (NAC)) worden meegenomen om een beeld van het effect van de TRI op het dopaminesysteem te krijgen.

Opzet studie: Om dit te kunnen onderzoeken wordt er bij muizen een microdialyse probe in de PFC, STR of NAC gezet. Middels deze probe zijn gedurende een dag hersenmonsters af te nemen in vrij bewegende dieren. Na een aantal baseline samples wordt de TRI toegediend en wordt het effect op de neurotransmitter concentraties gemeten.

Titel studie: Pilot for body wide adeno-associated virus (AAV) mediated delivery of transgenes to pig muscles

Ontwikkeling van gentherapie voor een spierziekte

DEC nummer: 2009.I.09.067

Om tot een gentherapie te komen voor een spierziekte moet het gentherapievehikel afgeleverd worden op de juiste plaats, in dit geval dus de spier. Bij AMT (Amsterdam Molecular Therapeutics) wordt aan deze vehikels, ook wel virale vectoren, gewerkt. Deze virale vectoren zijn in staat om (therapeutisch) genetisch materiaal af te leveren dat de cel kan gebruiken. Met dit experiment willen de onderzoekers uitzoeken of ze deze virale vectoren middels een katheter (via de lies) af kunnen leveren op anders moeilijk begaanbare plaatsen, zoals het hart, diafragma en andere spieren.

Doel/hypothese: Het doel van het experiment is om te onderzoeken of het mogelijk is om virale vectoren middels een katheter via de lies op de juiste plaats af te leveren.

Opzet studie: In vitro experimenten hebben aangetoond dat de onderzoekers met een speciale AAV (adeno-associated virus)-gemedieerde exon skipping technologie in staat zijn om het Duchenne fenotype om te keren. Dit heeft geleid tot een experiment in de DMD muis (een genetisch gemodificeerde muis die Duchenne ontwikkelt) waarbij omkering van het fenotype gezien werd. Om nu de vertaalslag te kunnen maken naar toediening bij patiënten is het noodzakelijk om in een groter proefdier aan te tonen dat in ieder geval de spiercellen genetisch gemodificeerd kunnen worden en een reporter-gen tot expressie brengen.

Hiertoe willen de onderzoekers een via een katheter de virale vectoren in het varken toedienen aan vitale spiergroepen.

Titel studie: Intranasale behandeling met mesenchymale stamcellen op 3 en 10 dagen na HI hersenschade

Behandeling met mesenchymale stamcellen via inhalatie door de neus op 3 en 10 dagen na ontstaan van hersenschade bij pasgeborenen

DEC nummer: 2009.I.09.069

Achtergrond: Hypoxisch-ischemische hersenschade (HI) is een van de meest voorkomende oorzaken van sterfte of blijvende neurologische aandoeningen bij a term geboren kinderen. De incidentie is 3-9 per 1000 levend geboren baby's. De mechanismen betrokken bij HI hersenschade zijn slechts gedeeltelijk bekend en de therapeutische mogelijkheden zijn beperkt. Het toedienen van de cellen direct in de hersenen vermindert de hersenschade in pasgeboren muizen. Cellen toegediend via de neus kunnen ook de hersenen bereiken en dit is klinisch beter toepasbaar.

Doel/hypothese: Doel van deze studie is te bepalen toedienen van mesenchymale stamcellen via de neus ervoor zorgt dat de hersenschade vermindert.

Opzet studie: In deze studie willen de onderzoekers dieren op 3 en 10 dagen na ontstaan van de hersenschade via de neus behandelen met stamcellen. Om te bepalen of behandeling via de neus de schade vermindert zal de motoriek van de dieren getest worden en de mate van schade worden gemeten. Daarnaast willen de onderzoekers ook bepalen of er meer nieuwe cellen aangemaakt zijn in dieren die met stamcellen behandeld zijn.

Titel studie: Het bekwamen van een intra cerebrale co-injectie techniek waarbij gebruik gemaakt wordt van meerdere tracers

Het bekwamen van een intra cerebrale co-injectie techniek waarbij gebruik gemaakt wordt van meerdere tracers

DEC nummer: 2009.I.09.070

Achtergrond/leerdoel/doelgroep: Het belang is ervoor zorg te dragen dat deze tracer toedieningstechniek goed geoefend wordt alvorens deze wordt toegepast in een dierexperiment.

Aansluitend vindt een intracardiale perfusie plaats.

Opzet studie: De localisatie van de injectieplaats wordt bepaald door toepassing van een immuunhistochemische kleuring. Dit ter voorkoming van onnodige variabiliteit, uitval of herhaling van experimenten. Functionele interacties tussen hersengebieden kunnen alleen in intacte levende dieren geanalyseerd worden.

Titel studie: Onderzoek naar de effecten van olanzapine op lichaamsgewicht en eetgedrag

Obesitas en gewichtsverlies door medicijn-gebruik: inzicht krijgen in de onderliggende mechanismen om bij te dragen aan het ontwikkelen van betere geneesmiddelen in de toekomst

DEC nummer: 2007.I.06.063

Achtergrond: Patiënten die olanzapine slikken (voor bv schizofrenie) worden vaak een flink stuk dikker, en krijgen hierbij soms ook suikerziekte en slechtere cholesterolwaarden als bijwerking. Dit levert grote gezondheidsrisico's op, omdat ze het vaak langdurig moeten slikken. Bovendien stoppen veel patiënten met het gebruik vanwege gewichtstoename, waardoor vaker terugval in psychose optreedt. Patiënten die topiramaat slikken (tegen epileptische aanvallen) zien vaak als bijwerkingen juist het omgekeerde. Topiramaat kan bij patiënten die door olanzapine dik zijn geworden vaak zorgen voor gewichtsverlies en betere suiker- en cholesterolwaarden. Hoe al deze bijwerkingen tot stand komen is nog onbekend.

Doel/hypothese: In deze studie wordt onderzocht welke mechanismen en hersengebieden betrokken zijn bij het tot stand komen van de gewichtstoename die veroorzaakt wordt door olanzapine. De

onderzoekers kijken naar effecten op motivatie voor "lekker eten", voedselinname en -voorkeur, op lichaamsbeweging en temperatuur. Dit zal helpen bij het ontwikkelen van nieuwe medicijnen voor o.a. schizofrenie die minder bijwerkingen hebben.

Opzet studie: In eerdere experimenten is o.a. al gekeken naar effecten op voedselvoorkeur en totale voedselinname. In de huidige experimenten wordt gekeken hoe olanzapine de motivatie voor lekker eten vergroot, wat wordt onderzocht door ratten te laten "werken" voor "lekker eten" zoals suiker of een soort koekje. Door toediening van olanzapine en andere stoffen kunnen de onderzoekers bepalen wat het effect is op motivatie en zo inzicht krijgen in welke receptorsystemen betrokken zijn bij dit effect op motivatie.

Titel studie: Effecten van hoogfrequente stimulatie van het striatum van de rat op motivatie, beloning en voedselinname

Effecten van hoogfrequente stimulatie van de hersenen op motivatie en beloning

DEC nummer: 2009.I.09.072

Hoogfrequente elektrische stimulatie (HFS) van de hersenen is een veelbelovende behandelingsmethode voor patienten met psychiatrische aandoeningen (bijv. obsessief compulsieve stoornis, en de ziekte van Parkinson) die niet reageren op andere behandelingen. Bovendien zijn er aanwijzingen dat HFS ingezet zou kunnen worden bij de behandeling van verslaving en obesitas. Inzicht in de werkingsmechanismen van HFS kan belangrijke inzichten verschaffen in hoe deze ziektes in de hersenen tot stand komen en is van groot belang voor de verdere ontwikkeling van HFS als behandelingsmethode.

Doel/hypothese: Het onderzoeken van de effecten van HFS van verschillende hersengebieden op de motivatie en belonende effecten van voedsel.

Opzet studie: In een model waarin de belonende waarde van sucrose en voer gemeten kan worden, zal getest worden of HFS van verschillende hersengebieden dit gedrag verandert.

Titel studie: Contrafreeloading in parrots: differences between feather-plucking and non-plucking grey parrots and correlation with response to novelty and open-field behaviour

Willen papegaaien werken voor voer (Contra Free Loading)? Verschillen tussen verenplukkende en niet-plukkende papegaaien en verbanden met andere gedragspatronen gerelateerd aan stress

DEC nummer: 2009.I.09.073

Achtergrond: In het kader van welzijnsonderzoek wordt onderzoek gedaan naar verenplukken bij papegaaien, o.a. naar factoren die hierbij een rol spelen en methoden ter voorkoming of behandeling. In eerder onderzoek is vastgesteld dat verenplukkende vogels baat hebben bij het aanbieden van voerspeeltjes t.o.v. uitsluitend kooiverrijking. De vraag is of dit puur een tijds kwestie is, of dat sprake is van mogelijkheid tot uitoefenen van een gedragsbehoefte. Met dit onderzoek wordt verder inzicht verkregen in deze vraag. Daarnaast wordt gekeken of er een verband bestaat tussen het voorkomen van verenplukken en reactie op stress, zoals dat bij andere diersoorten is vastgesteld als onderdeel van een gedragspatroon.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is vaststellen 1) of papegaaien bij vrije keuze willen kiezen voor vrij verkrijgbaar voer of voedsel waarvoor ze moeten werken (zgn. contrafreeloading); 2) of er verschillen zijn tussen verenplukkende en niet-verenplukkende papegaaien voor wat betreft deze keuze; 3) of er verbanden zijn tussen manier van reactie op stress, verenplukken en contrafreeloading, zoals bij andere diersoorten (kip, muis).

Opzet studie: Verenplukkende en niet-plukkende grijze roodstaart papegaaien zullen in een kooi geplaatst worden waarbij gekeken wordt naar hun reactie in een open ruimte en reactie op nieuwe voorwerpen waarmee inzicht verkregen wordt in hun omgang met stress. Vervolgens mogen de vogels gedurende 4 weken aan hun nieuwe kooi wennen, incl. verrijking+voerspeeltjes, waarin voer wordt aangeboden. Na de gewenningsperiode zullen de vogels gedurende vier weken geobserveerd worden (video-opnames) waarna geanalyseerd wordt of/hoe vaak de voerspeeltjes gebruikt worden t.o.v. het voerbakje en hoeveel voer geconsumeerd wordt uit beide, als maat voor Contra Free Loading. Omdat het gedragsonderzoek betreft zijn levende dieren nodig.

Titel studie: Pharmacokinetics of paroxetine in parrots - determination of oral bioavailability (PILOTSTUDY)

Bepalingen van de mate van opname van paroxetine, een serotonine-heropnameremmer, in het bloed van de papegaai na toediening via de bek

DEC nummer: 2009.I.09.074

Achtergrond: In het kader van welzijnsonderzoek naar verenplukken bij papegaaien wordt aandacht besteed aan diverse factoren die van invloed zijn op verenplukken, alsmede methoden om plukken te voorkomen of behandelen. Paroxetine is een medicijn dat hierbij bruikbaar kan zijn. Na toediening geeft het stemmingsverbetering en/of angstvermindering bij mensen en dieren. Er is echter weinig bekend over het gebruik van deze stof bij papegaaien of andere vogels. Om het middel veilig en juist te kunnen toepassen is het belangrijk om vast te stellen hoe dit medicijn wordt opgenomen en verwerkt in het lichaam. Als volgende stap kan het effect en nut van deze stof bij verenplukkende papegaaien worden vastgesteld.

Doel/hypothese: Doel van deze studie is het vaststellen van de mate van beschikbaarheid van de serotonine-heropname remmer paroxetine in het bloedplasma na opname vanuit de darmen en verwerking door het lichaam. De verwachting is dat - net als bij andere dieren en mensen - een goede opname vanuit de darmen plaatsvindt, en meetbare spiegels in het bloed behaald kunnen worden.

Opzet studie: Bij een zestal gezonde grijze roodstaartpapegaaien wordt paroxetine eenmalig toegediend via de bek of rechtstreeks in het bloed. Vervolgens wordt op gezette tijdstippen een kleine hoeveelheid bloed afgenomen om de concentratie van het stofje in het bloed te bepalen. Hiermee kan een verloop van de bloedspiegel over de tijd worden vastgesteld. Deze spiegel is het resultaat van verwerking van het medicijn door het lichaam, wat een complex samenspel van verschillende organen (o.a. darm, lever, nieren). Het is als zodanig niet (goed) na te bootsen met bijv. computermodellen. Omdat de stofwisseling sterk kan verschillen per diersoort is het belangrijk om het doeldier, de papegaai, te gebruiken.

Titel studie: Rol van TLR2 activatie in de ontwikkeling van een herseninfarct

Rol van ontstekingswit TLR2 op infarctgrootte na een beroerte

DEC nummer: 2009.I.09.075

Achtergrond: Na afloop van een beroerte worden witte bloedcellen geactiveerd, waardoor ze de hersenen in kunnen gaan en daar extra schade aan kunnen brengen. De onderzoekers willen bekijken of een herseninfarct kleiner wordt wanneer het ontstekingswit TLR2 ontbreekt op o.a. bloedcellen.

Doel/hypothese: Dit onderzoek gaat na welke rol TLR2 speelt in de ontwikkeling van een herseninfarct. De verwachting is dat het ontbreken van TLR2 op bloedcellen tot een gereduceerde infarctgrootte leidt.

Opzet studie: Voor dit onderzoek wordt een herseninfarct aangebracht bij muizen die TLR2 wel en muizen die TLR2 niet aanmaken. Met in vivo MRI zullen de onderzoekers o.a. de infarctgrootte bepalen. Tevens zal ex vivo de activatie van circulerende witte bloedcellen en infiltratie van witte bloedcellen in het hersenweefsel in kaart gebracht worden.

Titel studie: Effecten van chromosoomsubstitutie op de SIH en haar GABAerge en serotonerge beïnvloeding

Invloed van chromosomen op gevoeligheid voor stress en angstremmende geneesmiddelen

DEC nummer: 2009.I.09.076

Achtergrond: Stress en de gevoeligheid voor geneesmiddelen is bij mensen heel variabel. Deze studie kijkt naar stressrespons door de lichaamstemperatuur te meten. Bij stress gaat de lichaamstemperatuur omhoog. De onderzoekers gebruiken in deze studie verschillende stammen waarbij één van de chromosomen van een muis (stam A) vervangen is door die van een andere stam (stam B). Zo kan de invloed van één chromosoom op stress en geneesmiddelgevoeligheid worden getest.

Doel/hypothese: Doel van de studie is onderzoeken of de stressreactie en de gevoeligheid van angstremmende medicatie samenhangt met genetische veranderingen (chromosoomsubstitutie) door het meten van stress en de effecten van geneesmiddelen in muizen.

Opzet studie: Deze studie kijkt naar stressrespons door de lichaamstemperatuur te meten. De onderzoekers gebruiken in deze studie verschillende stammen waarbij één van de chromosomen van een muis (stam A) vervangen is door die van een andere stam (stam B). Hierdoor kan er gekeken

worden naar de effecten die één chromosoom heeft op de stressreactie en de gevoeligheid voor angstrekkende geneesmiddelen. Dit kan leiden tot meer informatie over de genetische basis van de stressreactie en het ontstaan van angststoornissen.

Titel studie: Rol van de GABAA receptor in de mediale amygdala in de SIH respons

Lokale toediening van farmaca in de mediale amygdala

DEC nummer: 2009.I.09.077

Achtergrond: Psychiatrische aandoeningen kennen naast verstoringen in gedrag vaak ook fysiologische stoornissen. Bij angststoornissen zijn autonome processen zoals regulatie van de lichaamstemperatuur verstoord. Na blootstelling aan een stressor reageren zowel mens als dier met een kortdurende verhoging van de lichaamstemperatuur, stress-geïnduceerde hyperthermie (SIH). Het is echter tot op heden niet precies bekend welke mechanismen SIH veroorzaken. Uit voorgaand onderzoek weten de onderzoekers dat in de hersenen de mediale amygdalakern een rol speelt. Met dit onderzoek willen de onderzoekers meer inzicht krijgen in de hersensystemen die betrokken zijn bij regulatie van stress in de hersenen.

Doel/hypothese: Doel van deze studie is onderzoeken welke hersensystemen betrokken zijn bij regulatie van de SIH respons in de mediale amygdala.

Opzet onderzoek: De hersenen van de rat zijn qua hersenopbouw en angstreactie vergelijkbaar met de mens. Doordat de dieren een nieuwe kooi krijgen ervaren ze lichte stress en gaat de temperatuur omhoog. Deze reactie is alleen bij dieren te onderzoeken. In dit onderzoek worden stoffen die de SIH reactie beïnvloeden lokaal in de hersenen toegekend, waardoor het mechanisme achter de reactie opgehelderd kan worden.

Titel studie: Het in vivo karakteriseren van ontsteking na een beroerte in muizenhersenen met behulp van doelgerichte MRI contrastmiddelen

DEC nummer: 2008.I.01.006

Achtergrond: Hersenberoerte is een ziekte die gepaard gaat met een hoog aantal doden en invaliden. Na een hersenberoerte komt een ontstekingsproces op gang, wat mede verantwoordelijk is voor de uiteindelijke hersenschade en de daarop volgende invaliditeit.

Doel/hypothese: Het verkrijgen van kennis over het ontstekingsproces na een beroerte met behulp van moleculaire MRI contrastmiddelen. Dit kan mogelijk bijdragen aan het ontwikkelen en/of optimaliseren van therapeutische strategieën ter bevordering van het herstel na een hersenberoerte.

Opzet studie: Het beroertemodel is een zeer ingewikkeld ziektemodel wat tot op heden alleen nog maar bestudeerd kan worden in diermodellen. Er worden verschillende moleculaire MRI contrastmiddelen getest op hun vermogen om ontsteking te detecteren en/of te verminderen.

Titel studie: Role of beta-arrestin2 in inflammatory hyperalgesia and allodynia

Wat is de rol van beta-arrestine2 in de regulatie van pijn ten gevolge van ontstekingen

DEC nummer: 2009.I.10.078 was: 2009.I.06.037

Achtergrond: Pijn die ontstaat door ontsteking is een veelvoorkomende klacht van patiënten met verschillende aandoeningen. In een deel van de patiënten kan de pijn blijven voortbestaan zelfs als de ontsteking verdwenen is en deze pijn is erg moeilijk te behandelen. Een beter begrip van de onderliggende mechanismen is nodig om nieuwe op de oorzaak gerichte behandelingen te kunnen ontwikkelen. De onderzoekers hebben aangetoond dat muizen die te weinig van een bepaald eiwit, namelijk GRK2, hebben meer en langer pijn hebben na ontsteking. Uit celbiologisch onderzoek weten ze dat GRK2 voor sommige van zijn acties een ander molecuul nodig heeft, namelijk het beta-arrestine2.

Doel/hypothese: Doel is na te gaan of muizen die geen beta-arrestine2 hebben een veranderde gevoeligheid voor ontstekingspijn hebben. De verwachting is dat bepaalde ontstekingsstoffen meer en langer pijn geven in deze muizen.

Opzet studie: De onderzoekers zullen in muizen die geen beta-arrestine 2 kunnen maken de gevoeligheid voor aanraking en voor warmte in kaart brengen. Zodra de dieren laten zien dat de prikkel onaangenaam is wordt de prikkel gestopt. De pijnrespons wordt door een samenspel van signalen op de plek waar de pijn ontstaat (de poot), gebracht op het niveau van het ruggenmerg en in de hersenen. Dit onderzoek kan daarom alleen in intacte dieren gedaan worden. De onderliggende oorzaken van chronische door ontsteking opgewekte overgevoeligheid voor pijn (hyperalgesie) zijn slechts gedeeltelijk bekend en beter begrip hiervan zou een grote stap vooruit kunnen betekenen in de behandeling van chronische pijn.

Titel studie: Repeated exposure to a novel environment, the effects of habituation in inbred mouse strains

Herhaalde blootstelling aan een nieuwe omgeving, het effect van habituatie in inteelt muizenstammen

DEC nummer: 2009.I.10.079 was: 2009.I.06.044/vervolg4

Achtergrond: Angst is een biologisch relevante reactie op een potentiële dreiging waarbij gedragsmatige veranderingen plaatsvinden. Een verlengde of ondoelmatige angstreactie kan echter leiden tot pathologische angst en kan zich manifesteren als angststoornissen. De bestaande diermodellen voor angst meten biologisch relevante, en dus adaptieve angst. Dit onderzoek richt zich op het ontwikkelen van een diermodel voor non-adaptieve (pathologische) angst. Hier wordt het aanpassingsvermogen van muizenstam 129 onderzocht door herhaalde blootstelling aan een nieuwe omgeving. Het gevonden gedragsprofiel kan de kennis over pathologische angst vergroten en de welzijnsbewaking van deze dieren verbeteren.

Doel/hypothese: Het doel van het onderzoek is het ontwikkelen van een betrouwbaar diermodel voor pathologische angst waarin medicijnen en andere behandelingsmethoden voor angststoornissen gevalideerd kunnen worden. Daarnaast is het bestaan van pathologische angst in inteelt muizenstammen belangrijk voor een betrouwbare bepaling van het welzijn van deze dieren.

Opzet studie: Gedrag kan alleen worden onderzocht in levende dieren. Muizen worden getest op habituatie van angstgerelateerd gedrag dat wordt vertoond in een nieuwe omgeving. Hiervoor worden muizen herhaaldelijk blootgesteld aan dezelfde omgeving (modified hole board test) en het gedrag wordt gescoord. Tevens wordt gekeken naar de mate van stress als gevolg van de blootstelling aan deze testomgeving, door middel van stresshormoonbepaling.

Titel studie: Behavioral characterization of NRXN1 KO mice with special reference to schizophrenia endophenotypes

Testen van NRXN1 knock-out muizen om hun gedrag met betrekking tot specifieke gedragskenmerken van schizofrenie te ontrafelen

DEC nummer: 2009.I.10.080

Achtergrond: Schizofrenie is een erfelijke psychiatrische aandoening die bij 1-2% van de bevolking voorkomt. Als de aandoening zich eenmaal geuit heeft zal de patiënt hier de rest van zijn leven last van houden. Veel symptomen zoals o.a. sociale isolatie kunnen nog steeds helemaal niet behandeld worden. Ook de oorzaak van de ziekte is grotendeels onbekend waardoor behandelingsmogelijkheden beperkt zijn.

Doel/hypothese: Meer inzicht in zowel de rol van genetische factoren alsmede in de neurobiologische mechanismen van schizofrenie zal bijdragen aan mogelijke behandeling van de ziekte. Een van de belangrijkste kandidaatgenen die mogelijk een rol spelen bij het ontstaan van de ziekte is het gen neurexin1 (NRXN1). Wij willen onderzoeken of het NRXN1 gen betrokken is bij het ontstaan van belangrijke gedragsmatige kenmerken die betrekking hebben op schizofrenie bij de mens door gebruik te maken van een muismodel.

Opzet studie: De gekozen muismutant zal in een viertal gedragstesten geanalyseerd worden: 1) Open Veld test: om activiteit, angst, en stereotypieën te meten. 2) Object Recognitie: om geheugen te testen. 3) Test voor het meten van de voorkeur voor het hebben van sociaal contact met soortgenoten door sociale discriminatie en 4) sociaal vermijdingsgedrag te toetsen.

Titel studie: Pilot studie; validatie qPCR voor ApxIV in doeldiermateriaal en optimalisatie diagnostiek

Valideren van een nieuwe diagnostische test (kwantitatieve PCR) voor het aantonen van de bacterie Actinobacillus pleuropneumoniae bij varkens

DEC nummer: 2009.I.10.081

Achtergrond: Actinobacillus pleuropneumoniae (App) is een veel voorkomende besmettelijke longaandoening bij varkens. De ziekte veroorzaakt economische schade (door uitval, groeivertraging, therapiekosten, preventiemaatregelen, verhoogde kosten in het slachthuis) en op individueel dierniveau vertonen dieren in meer of mindere mate respiratoire verschijnselen (aantasting welzijn). Het aantonen van de bacterie in levende dieren is zeer lastig en deze nieuwe techniek moet betere resultaten mogelijk maken. De ontwikkelde PCR test moet in het doeldier gevalideerd worden, om mogelijke interferentie door materiaal in de neus of mond van het varken uit te sluiten.

Doel/hypothese: Valideren van een kwantitatieve PCR voor het aantonen van de bacterie Actinobacillus pleuropneumoniae in het doeldier (varken) en onderzoeken welk monstermateriaal de beste voorspeller is voor een APP positief varken.

Opzet studie: Na keizersnede en opfok in een isolator worden de dieren vanaf 22 dagen leeftijd individueel gehuisvest. Afhankelijk van het aantal beschikbare surplusdieren uit het andere onderzoek worden maximaal 4 biggen intranasaal geïnoculeerd. Meerdere surplusdieren worden als contactdieren bij de andere gehuisvest. De biggen worden om de dag bemonsterd met een tandenborstel over de amandelen en een neusswab. De monsters worden geanalyseerd met de conventionele kweekmethode en met de nieuwe PCR. Na uiterlijk 14 dagen worden de dieren geëuthanaseerd. Daarnaast worden 6x6 dieren die reeds voor onderwijs worden aangekocht eenmaal tijdens hun verblijf op diverse swabmanieren bemonsterd.

Titel studie: Neuronal network behaviour resulting from deep brain stimulation

De verbindingen van het neurale netwerk dat een rol speelt in de ziekte van Parkinson

DEC nummer: 2009.I.10.082

Achtergrond: Een beter begrip van de veranderingen in het netwerk in de hersenen t.g.v. de ziekte van Parkinson en de invloed van medicatie en hersenstimulatie hierop kan helpen de behandeling te optimaliseren.

De ziekte van Parkinson heeft langdurige veranderingen in de overdracht van prikkels tussen hersencellen tot gevolg.

Doel/hypothese: Door de verbindingen in de hersenen in kaart te brengen kan worden onderzocht hoe het gedrag van het netwerk verandert en hoe deze kan worden onderdrukt.

Opzet onderzoek: In ratten zullen de verbindingen tussen de kernen in de basale kernen (een groep hersengebieden die een rol spelen bij bewegen) in kaart worden gebracht. Deze informatie levert belangrijke input voor model- en experimenteel onderzoek naar de effecten van de ziekte van Parkinson en de ontwikkeling van nieuwe effectieve behandelmethoden.

Titel studie: Effect of JNK inhibition by L-JNKi and D-JNKi on long-term brain damage and functional outcome after neonatal hypoxia-ischemia

Het effect van remmen van het JNK eiwit op lange-termijn hypoxisch-ischemische hersenschade en functioneren in de pasgeboren rat

DEC nummer: 2009.I.10.083 was: 2007.I.04.072/v6

Achtergrond: 2000 Pasgeborenen in Nederland maken rond de geboorte een ernstige mate van zuurstofgebrek (hypoxie-ischemie (HI)) door. Op dit moment zijn er geen effectieve behandelingsmogelijkheden. Kennis van de processen in de hersenen tijdens HI zijn belangrijk voor het opzetten van een gerichte beschermende therapie. Apoptotische (geprogrammeerde) celdood en ontsteking zijn belangrijke processen die bijdragen aan HI hersenschade. JNK is een belangrijk eiwit dat betrokken is bij celdood en ontsteking. De onderzoekers hebben eerder gevonden dat het kort remmen van JNK het ontstaan van hersenschade zoals gemeten op 2 dagen na het induceren van de HI in pasgeboren ratten voor een deel kan voorkomen.

Doel/hypothese: Doel van deze studie is te onderzoeken of ratten die na HI behandeld worden met een JNK remmer (2 verschillende, waarvan 1 meer stabiel), gecombineerd met een verlengde gift van de remmer, op lange-termijn (8 weken) functionele verbeteringen laten zien tov ratten die na HI niet behandeld worden (vehicle). Gekeken gaat worden hoe de dieren motorisch functioneren en of er effect is op hersenschade.

Opzet studie: Het zuurstofgebrek in de hersenen wordt nagebootst in pasgeboren ratten. De ratten worden hierna behandeld met een van de twee JNK remmers of als controle met het oplosmiddel. De ratten groeien op en worden in de volgende weken getest op hun motorische vaardigheden (in kort: balans houden op een draaiende balk, gebruik van voorpootjes tijdens het onderzoeken van hun omgeving (in een cylinder) en de snelheid waarmee de ratten een sticker van hun voorpoot kunnen verwijderen). Omdat de motoriek bestudeerd wordt, is het gebruik van het intacte dier onvermijdelijk. Ook wordt gekeken naar de hersenschade na behandeling met de JNK remmers.

Titel studie: Cell specific role of GRK2 in ibotenate-induced excitotoxic neonatal brain damage

Mechanismen van hersenschade bij pasgeborenen: cel specifieke effecten van GRK2

DEC nummer: 2009.I.10.084 was: 2007.I.03.049/v4

Achtergrond: Zuurstofgebrek rondom de geboorte is een belangrijke oorzaak van sterfte rondom de geboorte en van blijvende schade aan de hersenen met ernstige gevolgen voor de ontwikkeling van het kind. Er zijn slechts beperkte therapeutische mogelijkheden en de mechanismen betrokken bij hersenschade worden nog maar gedeeltelijk begrepen. De onderzoekers hebben in een internationaal samenwerkingsproject laten zien dat een laag gehalte van een bepaald eiwit, GRK2, ervoor zorgt dat hersenschade erger wordt. De ernst van hersenschade wordt bepaald door een samenspel van effecten op de verschillende celtypen in de hersenen. In deze studie zullen ze de celspecifieke rol van GRK2 in hersenschade onderzoeken.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is na te gaan wat de gevolgen van laag GRK2 in specifieke celtypen in de hersenen zijn voor hersenschade. Met deze studie hopen de onderzoekers meer inzicht te krijgen in de bijdrage van de verschillende celtypen aan hersenschade om na te gaan welk op welke cellen specifieke therapie gericht moet zijn.

Opzet studie: Hersenschade ontstaat door een complex samenspel tussen de verschillende celtypen in de hersenen. In deze studie zullen ze muizen die een verlaging van GRK2 hebben in specifieke cellen (neuronen, astrocyten en microglia) gebruiken om na te gaan wat de rol is van de verschillende cellen in het schade proces. Om de schade te induceren gebruiken de onderzoekers een gevalideerd model voor witte en grijze stofschade die veel voorkomt bij te vroeg geboren pasgeborenen.

Titel studie: Effect of p53 inhibition on long-term brain damage and functional outcome after neonatal hypoxia-ischemia

Het effect van remmen van het p53 eiwit op lange-termijn hypoxisch-ischemische hersenschade en functioneren in de pasgeboren rat

DEC nummer: 2009.I.10.085 was: 2007.I.04.072/v6

Achtergrond: 2000 Pasgeborenen in Nederland maken rond de geboorte een ernstige mate van zuurstofgebrek (hypoxie-ischemie (HI)) door. Op dit moment zijn er geen effectieve behandelingsmogelijkheden, dus is kennis van de processen in de hersenen tijdens HI belangrijk voor het opzetten van een gerichte beschermende therapie. Apoptotische (geprogrammeerde) celdood is een zeer belangrijk proces in de hersenen wat sterk bijdraagt aan HI hersenschade. p53 is een belangrijk eiwit wat betrokken is bij apoptotische celdood. De onderzoekers hebben in voorgaand onderzoek gevonden dat het remmen van p53 het ontstaan van hersenschade voor een groot deel kan voorkomen op 2 dagen na het induceren van de HI in pasgeboren ratten.

Doel/hypothese: Doel van deze studie is te onderzoeken of ratten die na HI behandeld worden met p53 remmers, op lange-termijn (8 weken) functionele verbeteringen laten zien tov ratten die na HI niet behandeld worden (vehicle). Gekeken gaat worden hoe de dieren motorisch functioneren, specifiek: balans, het gebruik van de voorpootjes en het verwijderen van een sticker van de voorpoot.

Opzet studie: Het zuurstofgebrek in de hersenen wordt nagebootst in pasgeboren ratten. De ratten worden hierna behandeld met de p53 remmer of als controle met het oplosmiddel. De ratten groeien op en worden in de volgende weken getest op hun motorische vaardigheden. In de eerste test (rotarod) wordt getest hoe lang de ratten op een draaiende balk hun balans kunnen houden. In de tweede test wordt gekeken welke voorpoot de ratten gebruiken bij het onderzoeken van hun omgeving (in een cilinder). In de derde test wordt gemeten hoe snel de ratten een sticker van hun voorpoot kunnen verwijderen. Omdat de motoriek bestudeerd wordt, is het gebruik van het intacte dier niet te vermijden.

Titel studie: Effects of delta opioid receptor agonists on olfactory bulbectomized rats

Delta-opioid receptoren als aangrijpingspunt voor een nieuwe generatie van antidepressiva

DEC nummer: 2009.I.10.086 was: 2007.I.01.020/v1

Achtergrond: Verwijdering van de olfactoire bulbus (OBX) in een rat leidt tot hyperactiviteit. In eerdere experiment hebben de onderzoekers laten zien dat de hyperactiviteit kan worden opgeheven door chronisch toediening (en niet na eenmalige toediening) van een antidepressivum. Ook in mensen duurt het een aantal weken voordat een antidepressivum gaat werken. In de OBX rat zal onderzoek worden gedaan naar de rol van een bepaalde opioid receptor (delta, afgekort DOR). In bepaalde diermodellen waarin acute effecten van antidepressiva kunnen worden gevonden, blijken DOR activators werkzaam. De vraag is nu of deze stoffen ook zullen werken in een diermodel dat een grotere voorspelbare waarde heeft voor werkzaamheid van de stof bij de depressieve mens.

Doel/hypothese: 1) Vaststellen of activatie van DOR antidepressieve werking heeft in het OBX diermodel voor depressie; 2) Vaststellen of activatie van DOR een rol speelt in de antidepressieve werking van "klassieke" antidepressiva zoals imipramine.

Opzet van onderzoek: Controle ratten en OBX ratten zullen met elkaar worden vergeleken. In totaal zijn er 10 groepen ratten. 1 week na de operatie beginnen de onderzoekers met de behandelingen. De dieren zullen de volgende behandelingen ondergaan: herhaalde toediening van een DOR antagonist (in twee doseringen), imipramine of imipramine gecombineerd met een DOR antagonist. De onderzoekers gaan de effecten van deze stoffen vergelijken met dieren die alleen het oplosmiddel krijgen toegediend. Als uitleesmaat gebruiken ze de hyperactiviteit. De hyperactiviteit zal worden gemeten na 1-malige toediening, na 3, 7 en 14 dagen toediening en 1 week na beëindiging van de behandeling.

Titel studie: Role of GRK2 in epinephrine induced hyperalgesia and allodynia

Wat is de rol van GRK2 in de door het stresshormoon epinephrine geïnduceerde toename in overgevoeligheid voor pijn

DEC nummer: 2009.I.10.088

Achtergrond: Chronische pijn is een relatief veelvoorkomende klacht. Bij patiënten met chronische pijn wordt de pijn vaak erger tijdens stressvolle condities. Een beter begrip van de onderliggende mechanismen waarom deze pijn erger wordt is nodig om nieuwe op de oorzaak gerichte behandelingen te kunnen ontwikkelen. De onderzoekers hebben aangetoond dat muizen die te weinig van een bepaald eiwit hebben, namelijk GRK2, meer en langer pijn krijgen na ontsteking. Soortgelijke mechanismen spelen mogelijk ook een rol bij door stresshormoon opgewekte overgevoeligheid voor pijn.

Doel/hypothese: Doel is na te gaan of muizen die een verminderde hoeveelheid van het eiwit GRK2 hebben een veranderde gevoeligheid voor stresshormoon-geïnduceerde pijn hebben. De verwachting is dat het stresshormoon epinephrine meer en langer pijn geeft in muizen met minder GRK2.

Opzet studie: De onderzoekers zullen in muizen die een verminderde hoeveelheid GRK2 hebben, bekijken of gevoeligheid voor aanraking en warmte anders veranderd als er een stresshormoon wordt ingespoten in vergelijking met muizen die een normale hoeveelheid van het eiwit hebben. De onderliggende oorzaken van chronische door stresshormoon opgewekte overgevoeligheid voor pijn zijn slechts gedeeltelijk bekend en beter begrip hiervan zou een grote stap vooruit kunnen betekenen in de behandeling van chronische pijn.

Titel studie: Neuroendocrine-immune interactions

Rol van GRK2 in door ontsteking opgewekte overgevoeligheid voor pijnprikkels in de darm

DEC nummer: 2009.I.10.089

Achtergrond: Chronische overgevoeligheid voor pijn in de darmen is een veel voorkomend probleem. Onbekend is hoe pijngevoeligheid in de darm gereguleerd wordt. De onderzoekers hebben gevonden dat verlaging van een eiwit (GRK2) overgevoeligheid voor pijn in de huid erger en veel langduriger maakt.

Doel/hypothese: De regulatie van pijngevoeligheid in de darmen vertoont overeenkomsten maar ook verschillen t.o.v. de huid. Daarom willen de onderzoekers in deze studie testen of verlaagd GRK2 er ook voor zorgt dat pijn overgevoeligheid in de darm net zoals in de huid ook erger wordt.

Opzet studie: De onderliggende oorzaken van chronische door ontsteking opgewekte overgevoeligheid voor darm pijn zijn slechts gedeeltelijk bekend en beter begrip hiervan zou een grote stap vooruit kunnen betekenen in de behandeling van deze chronische pijn. Chronisch pijn is een zeer complex fenomeen, dat alleen goed bestudeerd kan worden in proefdieren.

Titel studie: Het effect van valproaat op acute CRF-geïnduceerde verstoring in informatieverstrekking

Het effect van de mood stabilizer valproaat op acute door corticotropin releasing factor geïnduceerde verstoring in informatieverwerking

DEC nummer: 2009.I.10.090

Achtergrond: Corticotropin releasing factor (CRF) kan ervoor zorgen dat zintuiglijke informatie niet goed wordt verwerkt. In mensen kan dit leiden tot hallucinaties, zoals die voorkomen in psychiatrische ziekten als schizofrenie en manische depressie. Om meer te weten te komen over de betrokkenheid van CRF bij deze verstoorde informatieverwerking, hebben de onderzoekers verschillende anti-epileptica getest die in de kliniek worden voorgeschreven aan mensen met manische depressie en schizofrenie (mood stabilizers). Zij hebben onderzocht in hoeverre deze mood stabilizers de verstoringen in informatieverwerking in muizen met chronisch verhoogd CRF in hun brein opheffen. Valproaat blijkt dit zeer goed te doen.

Doel/hypothese: Onderzoeken of Valproaat ook acute door CRF-geïnduceerde verstoringen in informatieverwerking opheft.

Opzet studie: Eerst wordt onderzocht welke dosering CRF een optimale verstoring in informatieverwerking veroorzaakt. Vervolgens wordt gekeken naar het effect van verschillende doseringen Valproaat op de geselecteerde dosis CRF. De onderzoekers gebruiken hiervoor de muis als model, aangezien het gaan om processen die enkele te bestuderen zijn in levende organismen.

Titel studie: Zoeken naar koortsconvulsie gevoeligheidsgenen
Het identificeren van koortsconvulsie gevoeligheidsgenen in muizen
DEC nummer: 2009.I.10.091

Achtergrond: Kinderen tussen 6 maanden en 5 jaar kunnen tijdens koorts stuipjes krijgen (koortsstuipen). Dit kan erg beangstigend voor de ouders zijn. Als kinderen meerdere malen koortsstuipen hebben, dan neemt de kans op het ontwikkelen van epilepsie als ze volwassen zijn toe. Omgevingsfactoren en genetische aanleg kunnen de kans op het ontwikkelen van koortsstuipen bepalen. Er is weinig bekend over de gevoeligheidsgenen en de relatie met epilepsie. Daarom proberen de onderzoekers deze koortsstuipgevoeligheids genen te vinden. Zo zouden kinderen die at risk zijn voor de ontwikkeling van epilepsie in de toekomst gescreend kunnen worden en deze kinderen zouden vroegtijdig behandeld kunnen worden.

Doel/hypothese: Het identificeren van koortsconvulsie gevoeligheidsgenen kan er toe leiden dat mensen met deze gevoeligheidsgenen preventief medicatie krijgen en zo kan de ontwikkeling van epilepsie geremd worden.

Opzet van het onderzoek: Bij muizenstammen met verschillende genetische achtergrond worden koortsstuipen opgewekt door hun lichaamstemperatuur langzaam te verhogen, door ze bloot te stellen aan warme lucht. Op dit moment hebben de onderzoekers op deze manier een paar kandidaat genen gevonden, die een rol spelen bij het ontwikkelen van koortsstuipen in muizen. De precieze rol van deze kandidaat genen op het ontwikkelen van koortsstuipen willen de onderzoekers in muizen testen door de expressie te manipuleren en te kijken of deze muizen dan minder gevoelig zijn voor koortsstuipen.

Titel studie: The use of leukocyte profiles as a parameter to assess stress in laboratory mice.
Het gebruik van leukocyten profielen om stress in laboratorium muizen te meten
DEC nummer: 2009.I.10.092

Achtergrond: Het is bekend dat bij stress het immuunsysteem verandert. Bij mensen en grote dieren wordt daarom de ratio van het aantal leukocyten (L) en neutrofielen (N) -de N/L quotiënt- gebruikt om het stressniveau in te schatten. Tevens is beschreven dat de eenvoudig te meten bloedparameter leucocyte coping capacity (LCC) in wilde dieren een indicator voor stress is. Het is niet systematisch onderzocht of N/L quotiënt in laboratorium muizen eveneens een goede maat voor stress is en of er met behulp van deze parameter een onderscheid tussen acute en chronische stress gemaakt zou kunnen worden. De meting van de LCC in laboratorium muizen is geheel niet beschreven.

Doel/hypothese: De LCC test en/of de N/ L quotiënt zijn betrouwbare voorspellende parameters om chronische en acute stress in laboratorium muizen te meten.

Opzet studie: Stress wordt in een groep CD1 muizen door middel van sociale instabiliteit geïnduceerd (Schmidt et al. 2009). De dieren worden vergeleken met ongestreste controle dieren De basaal waarden voor de stressinductie worden vergeleken met waardes direct na stressinductie (acute stress). Tevens wordt de ontwikkeling van de bloedparameters in het chronische stressmodel in de tijd gevolgd. De resultaten zullen laten zien of de LCC en/ of de N/L quotiënt in muizen een voorspelbare waarde voor stress hebben en of met behulp van deze methoden een onderscheid tussen chronische en acute stress gemaakt kan worden.

Titel studie: Neuro-ontwikkelingsstudie d.m.v. de in utero operatie techniek en moleculaire biologie.

DEC nummer: 2007.I.04.064

Achtergrond: Deze onderzoeksgroep onderzoekt de ontwikkeling en functie van neuronale systemen. Het dopamine systeem speelt bijvoorbeeld een rol bij de controle van beweging en gedrag. Bij pathologie kunnen ziektebeelden als Parkinson of psychiatrische aandoeningen, als autisme of schizofrenie ontstaan. De fundamentele kennis is nodig als startpunt om in de toekomst oorzakelijke therapie, in plaats van symptoombestrijding, toe te passen in de behandeling van hersenziekten.

Doel/hypothese: Het achterhalen van de moleculaire codes (genen) die betrokken zijn bij de aanleg en het onderhoud van neuronen in bepaalde hersengebieden.

Opzet onderzoek: De onderzoekers brengen de functie van genen die een belangrijke rol spelen tijdens de ontwikkeling van bepaalde hersengebieden in kaart. Dit doen ze d.m.v. in vitro moleculaire- en celbiologie. Voor de complexe interactie van moleculaire processen die betrokken zijn bij de formatie

van deze gebieden is in vivo materiaal noodzakelijk. De onderzoekers identificeren belangrijke genen in deze complexe processen en analyseren hiervan o.a. de genexpressieprofielen en hun functie.

Titel studie: Het effect van valproaat op acute CRF-geïnduceerde verstoring in informatieverstrekking

Het effect van de mood stabilizer valproaat op acute door corticotropin releasing factor geïnduceerde verstoring in informatieverwerking

DEC nummer: 2009.I.10.090

Achtergrond: Corticotropin releasing factor (CRF) kan er voor zorgen dat zintuiglijke informatie niet goed wordt verwerkt. Bij mensen kan dit leiden tot hallucinaties, zoals die voorkomen in psychiatrische ziektes als schizofrenie en manische depressie. Om meer te weten te komen over de betrokkenheid van CRF bij deze verstoorde informatieverwerking, hebben de onderzoekers verschillende anti-epileptica getest die in de kliniek worden voorgeschreven aan mensen met manische depressie en schizofrenie (mood stabilizers). Zij hebben verder onderzocht in hoeverre deze mood stabilizers de verstoringen in informatieverwerking van muizen met chronisch verhoogd CRF in hun brein opheffen. Valproaat blijkt dit zeer goed te doen.

Doel/hypothese: Onderzoeken of Valproaat ook acute door CRF-geïnduceerde verstoringen in informatieverwerking opheft.

Opzet studie: Eerst wordt onderzocht welke dosering CRF een optimale verstoring in informatieverwerking veroorzaakt. Vervolgens wordt gekeken naar het effect van verschillende doseringen Valproaat op de geselecteerde dosis CRF. De onderzoekers gebruiken hiervoor de muis als model, aangezien het gaat om processen die enkel te besturen zijn in levende organismen.

Titel studie: Fok Lmx1a <dr-J>/Lmx1a <dr-J> (Homozygote Lmx1a dreher muis)

(ook wel: B6C3Fe a/a-Lmx1a<dr-J> homozygoot)

DEC nummer: 2009.I.10.093

Achtergrond: Deze werkgroep onderzoekt de ontwikkeling en functie van neuronale systemen, voornamelijk het middenbrein dopamine systeem. Dit speelt een rol bij de controle van beweging en gedrag. Bij pathologie kunnen ziektebeelden als Parkinson of psychiatrische aandoeningen als autisme of schizofrenie ontstaan. Deze fundamentele kennis is nodig als startpunt om in de toekomst oorzakelijke therapie, in plaats van symptoombestrijding, toe te passen in de behandeling bij bijvoorbeeld de ziekte van Parkinson.

Doel/hypothese: Het achterhalen van de moleculaire codes (genen) die betrokken zijn bij de aanleg en het onderhoud van het middenbrein dopamine systeem.

Opzet van fok: De onderzoekers willen de functie van genen die een belangrijke rol spelen tijdens de ontwikkeling van het dopamine systeem in kaart brengen. Dit doen ze d.m.v. in vitro moleculaire biologie en celbiologie. Voor de complexe interactie van moleculaire processen die betrokken zijn bij de formatie van het dopamine systeem is in vivo materiaal noodzakelijk. Zij identificeren belangrijke genen in deze complexe processen, ze analyseren hiervan o.a. de genexpressiepatronen en ze onderzoeken eiwitinteracties in dit materiaal. Een zeer klein aantal homozygote dieren zullen op postnatale leeftijd moleculair biologisch onderzocht moeten worden. Deze homozygote dieren hebben van nature matig ongerief.

Titel studie: Validation and optimization of pharmacological MRI in assessing the serotonin and dopamine system of the brain non-invasively

Effecten van psychoactieve geneesmiddelen op hersenontwikkeling

DEC nummer: 2008.I.06.045

Achtergrond: Weinig is bekend over de effecten op het zich ontwikkelende brein van fluoxetine (voor behandeling van depressie) en methylfenidaat (MFH) (voor behandeling van ADHD). Recente bevindingen uit proefdieronderzoek suggereren dat toediening van MFH aan jonge proefdieren langdurige veranderingen veroorzaakt in de uitgroei van bepaalde hersencellen, de zgn dopamine en serotonine cellen. Dergelijke veranderingen zijn nooit gevonden in volwassen dieren. Het is dus zaak te onderzoeken of MFH en fluoxetine ook veranderingen veroorzaken in de hersenen van kinderen en jongvolwassenen.

Doel/hypothese: Ontwikkeling en validatie van een beeldvormende MRI-techniek, farmacologische MRI (phMRI) om de effecten van fluoxetine en methylfenidaat op het zich ontwikkelende brein van kinderen en jongvolwassenen te kunnen bepalen op een niet-invasieve wijze.

Opzet onderzoek: Gangbare beeldvorming zou kinderen blootstellen aan radioactieve straling. PhMRI daarentegen is een niet-invasieve techniek, waarmee hersensystemen onderzocht kunnen worden. Het doel van het huidige onderzoek is om phMRI te valideren en te optimaliseren voor het evalueren van het dopamine en serotonine systeem. Daarnaast willen de onderzoekers een optimaal imaging protocol identificeren voor gebruik in kinderen. De rat is bij voorgaande studies een buitengewoon geschikt model gebleken. Uiteindelijk doel is deze bepalingen ook in kinderen en jongadolescenten te verrichten. Uit proefdieronderzoek moet duidelijk worden dat er voldoende reden is blind-gerandomiseerde studies uit te gaan voeren.

Titel studie: Foto-akoustisch meten van somatosensorische en visuele responsies in de hersenschors, detectie van columns

Foto-akoustiek, een nieuwe methode om niet-invasief hersenactiviteit te meten.

DEC nummer: 2009.I.10.094

Achtergrond: Het doel van deze experimenten is een nieuwe methode om hersenactiviteit te meten, te valideren en verder te ontwikkelen. De onderzoekers zullen gebruik maken van foto-akoustisch imaging waarbij het weefsel met laserlicht wordt opgewarmd en ultrasoundgolven worden gemeten.

Doel/hypothese: Omdat de absorptie van het laserlicht afhangt van de eigenschappen van het weefsel (bijvoorbeeld of er neurale activiteit is) verwachten ze deze methode te kunnen gebruiken om hersenactiviteit op een niet-invasieve manier te meten. Het doel is de methode te testen en te verbeteren.

Opzet van het onderzoek: Bij ratten en muizen zullen de onderzoekers met deze methode hersenactiviteit meten in de gebieden die coderen voor beweging van de snorharen. Bij fretten zullen ze de methode gebruiken om de structuur van de visuele hersenschors te kunnen meten, iets wat met de huidige niet-invasieve methodes niet mogelijk is.

Titel studie: Validation of protocols and techniques for acute in vivo two photon laser scanning microscopy

Validatie van protocollen en technieken voor acute in vivo two-photon laser scanning microscopie

DEC nummer: 2009.I.11.095

Achtergrond: Met behulp van laserlicht en een microscoop is het mogelijk de activiteit van enkele honderden neuronen tegelijkertijd te testen. Hiermee kunnen onderzoekers in detail bestuderen hoe in de visuele hersenschors informatie wordt verwerkt.

Doel/hypothese: Het doel van deze aanvraag is de methode voor deze nieuwe techniek te ontwikkelen. Het doel is een netwerk van zenuwcellen in de visuele cortex van de rat te kunnen meten bij visuele stimulatie.

Opzet onderzoek: Onder narcose wordt bij een rat een klein gaatje in de schedel gemaakt. Hierdoor wordt een fluorescerende stof in de hersenen geïnjecteerd. Deze stof geeft meer licht naarmate de zenuwcellen meer actief zijn. Op deze manier is het mogelijk een heel netwerk van zenuwcellen onder een microscoop te meten.

Titel studie: 2D picture recognition of conspecifics in pigs

Zijn varkens in staat soortgenoten van elkaar te onderscheiden vanaf 2D foto's?

DEC nummer: 2009.I.11.096

Achtergrond: Door middel van dit onderzoek kan worden bepaald of A) het zicht van varkens goed genoeg is om soortgenoten van elkaar te kunnen onderscheiden zonder gebruik te maken van andere sensorische informatie (reuk, gehoor, etc.) en B) of varkens in staat zijn te leren bekende en onbekende soortgenoten te herkennen vanaf natuurgetrouwe tweedimensionale foto's. Met behulp van dit experiment verkrijgen de onderzoekers meer informatie over de visuele en cognitieve capaciteiten van deze diersoort. Deze informatie kan gebruikt worden om het welzijn van varkens te optimaliseren en om toekomstige experimenten beter op te kunnen zetten doordat de kennis over deze diersoort vergroot is.

Doel/hypothese: Doel is enerzijds het opzetten van een discriminatietest die gebruikt kan worden om varkens verschillende stimuli van elkaar te leren onderscheiden. Anderzijds heeft dit experiment als doel te onderzoeken of varkens op basis van hun zicht bekende of onbekende soortgenoten van elkaar kunnen onderscheiden.

Opzet studie: Aangezien het hier een gedragsonderzoek betreft, is het niet mogelijk het experiment uit te voeren zonder het gebruik van proefdieren. De dieren zullen voor dit experiment nadat ze gespeend zijn van de zeug rustig gewend worden aan hun nieuwe groepshuisvesting en ook aan de testomgeving. Vervolgens worden ze individueel getraind om de juiste keuze te maken. Dit gebeurt door middel van positieve bekrachtiging. Met andere woorden: wanneer het dier de juiste keuze maakt wordt hij beloond (voedsel), bij de verkeerde keuze gebeurt er niets en volgt er een nieuwe poging. De testfase volgt pas wanneer de trainingsfase met goed gevolg is afgerond.

Titel studie: A study of pigs' responses to learned positive and negative stimuli

Een studie naar de reacties van varkens op positieve en negatieve stimuli

DEC nummer: 2009.I.11.097

Achtergrond: Humane studies naar emoties hebben aangetoond dat de gemoedstoestand van een persoon zijn of haar oordeel over een bepaalde situatie kan beïnvloeden. Mensen in een positieve gemoedstoestand neigen meer optimistisch te reageren in een ambivalente situatie terwijl personen in een meer negatieve gemoedstoestand eerder pessimistisch reageren. Vergelijkbare resultaten zijn inmiddels behaald bij ratten, honden en spreuwen.

Doel/hypothese: Dit experiment heeft als doel een vergelijkbare test te ontwikkelen voor varkens om zo te kunnen kijken hoe varkens reageren op positieve en negatieve signalen. De verwachting is dat de reactie van de varkens zal verschillen afhankelijk van het gepresenteerde positieve of negatieve signaal. Er kan zo accurate kennis verkregen worden over de manier waarop deze reacties van elkaar verschillen.

Opzet onderzoek: Voor dit experiment zullen 8 dieren worden gebruikt. In eerste instantie zal hun vermogen om verschillende tonen van elkaar te kunnen onderscheiden worden bestudeerd. Varkens zullen worden getraind een voerbeloning te ontvangen bij het horen van een bepaalde toon en geen

beloning bij het horen van een andere specifieke toon. Door het verschil tussen deze twee tonen langzaam te verkleinen kan vervolgens een indicatie verkregen worden van de gevoeligheid van het gehoor van de dieren. Er zal naar het gedrag van de dieren worden gekeken maar ook naar fysiologische parameters (waaronder hartslag).

Titel studie: Identification of the receptors involved in weight changes induced by olanzapine and sibutramine

Hoe leiden olanzapine en sibutramine tot veranderingen in lichaamsgewicht?

DEC nummer: 2009.I.11.098

Achtergrond: Patiënten die olanzapine slikken (voor bv schizofrenie) worden vaak een flink stuk dikker, en krijgen hierbij soms ook suikerziekte en slechtere cholesterolverwaarden als bijwerking. Deze bijwerkingen leveren grote gezondheidsrisico's op, omdat patiënten de medicijnen vaak langdurig moeten slikken. Sibutramine is een medicijn dat juist een afname in gewicht veroorzaakt, en gewichtstoename door olanzapine kan tegengaan. Hoe deze twee medicijnen lichaamsgewicht precies beïnvloeden is nog grotendeels onbekend. In deze studie willen de onderzoekers achterhalen welke receptoren en hersengebieden betrokken zijn bij het tot stand komen van de effecten op lichaamsgewicht door deze medicijnen.

Hypothese: Deze medicijnen beïnvloeden het lichaamsgewicht, omdat zij aangrijpen op specifieke receptoren in hersengebieden die betrokken zijn bij o.a. eetgedrag en lichaamsbeweging.

Doel: Inzicht verkrijgen in de rol van receptoren en hersengebieden in de effecten van deze medicijnen. Dit zal een bijdrage leveren aan de ontwikkeling van betere nieuwe medicijnen voor obesitas en schizofrenie

Opzet studie: Dieren worden behandeld met de medicijnen olanzapine en sibutramine als model voor de effecten in de mens. Dit zal later worden gecombineerd met toediening van specifieke farmacologische middelen. Dit zal de onderzoekers inzicht kunnen geven in de rol van verschillende receptoren in de werkingsmechanismen van deze geneesmiddelen. De onderzoekers meten effecten op eetgedrag en lichaamsgewicht van het organisme onder invloed van medicatie. Dit kan alleen worden uitgevoerd in een intact dier en niet bijvoorbeeld op cellen. De onderzoekers zullen na afloop van het experiment ook kijken in de hersenen naar effecten op verschillende receptoren en neuropeptiden waarvan zij vermoeden dat die betrokken zijn bij deze effecten.

Titel studie: Effect of Interferon-beta1 on thrombolysis-associated hemorrhagic transformation, tissue damage and functional outcome

Voorkomen van hersenbloeding na behandeling van een bloedeloze beroerte

DEC nummer: 2007.I.03.044/v1

Achtergrond: Beroerte is de op een na grootste aandoening van hart en bloedvaten en samen met een hartinfarct de grootste oorzaak van sterfte in de westerse wereld. Ondanks het grote aantal patiënten is maar voor minder dan 5 procent van deze patiënten een behandeling beschikbaar. Dit komt omdat het bestaande medicijn dat verstoppende stolsels oplost, slechts binnen de eerste drie uur na een infarct gegeven kan worden. Anders doet het medicijn meer kwaad dan goed, doordat het de kans op hersenbloedingen (die nog schadelijker zijn dan een infarct) vergroot.

Doel/hypothese: Deze studie probeert de bestaande behandeling van een herseninfarct veiliger te maken, door de risico's op bloedingen te verkleinen. De medicijnen die de onderzoekers daarvoor willen gebruiken komen uit de medicatie van MS en zullen dus snel te gebruiken zijn.

Indien de onderzoekers slagen in deze proefopzet, zullen op jaarbasis enkele duizenden patiënten worden gered van blijvende invaliditeit of sterfte.

Opzet studie: Omdat het medicijn ook bijwerkingen heeft, willen de onderzoekers eerst de beoogde werkzaamheid in dieren bevestigen, zonder toch al zieke mensen aan de bijwerkingen bloot te stellen.

Titel studie: Geconditioneerde suppressie van drug-zoekgedrag

Verlies van de controle over drugsgebruik

DEC nummer: 2008.I.07.054

Achtergrond: Verslaving is een enorm klinisch en sociaal-economisch probleem in onze maatschappij, waarvoor een adequate behandeling ontbreekt. Het belangrijkste kenmerk van drugsverslaving is dat bij verslaving de controle over de inname van het middel verstoord is. Het is bekend dat gebruik van drugs allerlei hersenfuncties langdurig kan veranderen, maar het is niet bekend welke veranderingen

in de hersenen leiden tot controleverlies over de inname van het middel. Het ophelderen van deze veranderingen kan bijdragen aan het ontwikkelen van een behandeling, waarbij drugsverslaving bij de kern wordt aangepakt.

Doel/hypothese: Het ophelderen van de veranderingen in de hersenen die de oorzaak zijn van controleverlies over drugsgebruik. Verslaving is een enorm klinisch en sociaal-economisch probleem in onze maatschappij, waarvoor een adequate behandeling ontbreekt. Dit project beoogt bij te dragen aan het begrijpen van de mechanismen in de hersenen die het ontstaan van verslaving veroorzaken.

Opzet onderzoek: In dit project wordt onderzocht hoe controleverlies over de inname van het middel tot stand komt. Hierbij wordt gekeken naar de langdurige effecten van verslavende stoffen op hersenen en gedrag. Aangezien veranderingen in gedrag het gevolg zijn van interacties tussen hersensystemen, kan dit onderzoek alleen met intacte dieren gebeuren.

Titel studie: Neurobiologie van gedragsmatige flexibiliteit

DEC nummer: 2007.I.11.133

Achtergrond: Verminderde flexibiliteit van gedrag (het onvermogen om onder veranderlijke omstandigheden je gedrag aan te passen) is een duidelijk symptoom van een aantal psychiatrische aandoeningen, zoals autisme, schizofrenie en verslaving.

Doel/hypothese: Dit onderzoek heeft tot doel om opheldering te geven over de signaalstoffen en hersengebieden die betrokken zijn bij flexibiliteit.

Opzet studie: In dit project zal onderzocht worden welke signaalstoffen in de hersenen en hersengebieden betrokken zijn bij flexibiliteit van gedrag. De rol van de hersenen bij complex gedrag kan alleen maar met intacte dieren bestudeerd worden.

Titel studie: Neurobiologie van sociale beloning en motivatie

Hoe komt sociaal gedrag tot stand in de hersenen?

DEC nummer: 2009.I.11.099

Achtergrond: Er zijn een aantal gedragingen, dat door mens en dier als prettig worden ervaren en die belangrijk zijn voor het voortbestaan van individu, groep of soort. De bekendste van deze zgn. natuurlijke beloners zijn eten, drinken, seks en sociaal gedrag. In vergelijking met eten en seks is er maar weinig bekend over hoe sociaal gedrag in de hersenen tot stand komt. Dit is opmerkelijk, aangezien sociaal gedrag verstoord is bij een groot aantal psychiatrische stoornissen, zoals autisme, ADHD, antisociale gedragsstoornissen, schizofrenie en depressie.

Doel/hypothese: Dit onderzoek wil ophelderen via welke hersensystemen sociaal gedrag tot stand komt.

Opzet van de studie: Bij dit onderzoek zal bekeken worden hoe sociaal gedrag bij ratten te beïnvloeden is met geneesmiddelen. Verder zal er gekeken worden naar welke delen van de hersenen betrokken zijn bij de effecten van geneesmiddelen op sociaal gedrag. Voor onderzoek naar complex gedrag is het essentieel om intacte dieren te gebruiken.

Titel studie: Het meten van emotionele reactiviteit, sociaal gedrag en leervermogen bij leghennen na genetische groepsselectie voor lage uitval door kannibalisme

Het meten van angst en leervermogen bij leghennen na genetische groepsselectie voor lage uitval door kannibalisme

DEC nummer: 2009.I.11.100

Achtergrond: De opfok-, huisvestings- en productiecondities bepalen in sterke mate het welzijn van legkippen en kunnen leiden tot ongewenste gedragspatronen. Uitsluiting van ongewenste gedragspatronen d.m.v. groepsselectie draagt bij aan de welzijnsverbetering.

Doel/hypothese: Doel van de proef is nagaan of groepsselectie een effect heeft op de ontwikkeling van angst, sociaal gedrag of leervermogen van leghennen.

Opzet studie: Jonge leghennen van een lage-uitval lijn zullen d.m.v. een viertal non-invasieve gedragstesten worden vergeleken met een controle groep om na te gaan of groepsselectie leghennen meer of minder angstig of socialer maakt, en of het leervermogen verbeterd dan wel verslechterd is na groepsselectie.

Titel studie: Opzet en validatie in vivo electrofysiologie**DEC nummer: 2009.I.11.101**

Achtergrond: Deze onderzoekers willen een nieuwe onderzoeksmethode introduceren die het mogelijk maakt om in vrij-bewegende dieren direct de neuronale activiteit in een hersengebied te meten. Met deze methode van in-vivo electrofysiologie zullen zij in staat zijn om direct een relatie te leggen tussen neurale activiteit van individuele neuronen en gedrag. Daarnaast is het mogelijk om tijdens dezelfde meting lokaal EEG te meten. Omdat het een nieuwe methode van onderzoek betreft die nog opgezet moet worden is het van belang een aantal validatie metingen te verrichten.

Doel/hypothese: Validatie van een systeem waarmee de onderzoekers in staat zullen zijn om in vrij-bewegende ratten direct neuronale activiteit te meten en deze activiteit te relateren aan gedrag.

Opzet onderzoek: Na implantatie van de meetelectroden en herstel van de operatie zullen de onderzoekers de dieren aansluiten aan de meetopstelling. Er volgt een aantal metingen waarbij neuronale activiteit gemeten wordt. Als deze metingen goed gaan, conform eerdere ervaringen, zullen zij de dieren om de dag voor een periode van 4 weken meten. Tijdens deze periode verblijven de dieren in hun thuiskooi die is uitgerust met meetapparatuur waarmee de hoeveelheid voer en vocht dat de dieren tot zich nemen gemeten kan worden. Daarnaast zal getest worden of de dieren in staat zijn in een loopwiel te rennen, terwijl ze zijn aangesloten op het meetsysteem.

Titel studie: Effects of treatment with dexamethasone-loaded liposomes on tissue damage after experimental embolic stroke***Behandeling van beroerte door middel van liposomen gevuld met dexamethason*****DEC nummer: 2008.I.03.031**

Achtergrond: Beroerte is de op een na grootste aandoening van hart en bloedvaten, de op twee na grootste doodsoorzaak en de grootste veroorzaker van invaliditeit in de wersterse wereld. Een belangrijk risico (na de beschikbare acute behandeling van een herseninfarct, het oplossen van het bloedstolsel met de stof rTPA) is schade aan de vaten mogelijk door een ontstekingsreactie met risico's op bloedingen, die nog gevaarlijker zijn als de initiële beroerte. Een specifieke behandeling voor hersenoedeem is dexamethason, wat ook nog eens ontstekingsremmend werkt. Gebruik van deze stof bij een beroerte (in combinatie met rTPA) was in het verleden echter weinig succesvol. Waarschijnlijk door dosisbeperkingen.

Doel/hypothese: Dexamethason ingepakt in minuscule vetbolletjes toedienen, die in het beschadigde brein worden opgenomen en daar een genezend effect hebben, door een lokale hoge dosis.

Opzet studie: In dieren wordt een beroerte opgewekt, zoals deze ook bij mensen zich ontwikkelt. Er ontwikkelt zich dan een ziektebeeld dat een wisselwerking is tussen het stervende hersenweefsel, de bloedvaten en de tPA behandeling. Vervolgens krijgen de dieren de behandeling met het bestaande medicijn in de nieuwe vorm, waardoor het lokaal een genezend effect zou kunnen hebben. Het ziektebeeld is niet buiten het dier na te maken vandaar dat dieren worden gebruikt. De behandeling kan dan eveneens direct naar de kliniek worden vertaald.

Titel studie: Onderzoek naar de acute effecten van olanzapine op eetgedrag en locomotor activiteit
Gewichtstoename door medicijn-gebruik: inzicht krijgen in de onderliggende mechanismen om bij te dragen aan het ontwikkelen van betere geneesmiddelen in de toekomst**DEC nummer: 2009.I.11.102 was: 2008.I.08.057**

Achtergrond: Patiënten die olanzapine slikken (voor bv schizofrenie) worden vaak een flink stuk dikker, en krijgen hierbij soms ook suikerziekte en slechtere cholesterolwaarden als bijwerking. Dit levert grote gezondheidsrisico's op, omdat ze het vaak langdurig moeten slikken. Bovendien stoppen veel patiënten met het gebruik vanwege gewichtstoename, waardoor vaker terugval in psychose optreedt. De mechanismen die deze bijwerkingen bewerkstelligen zijn helaas nog grotendeels onbekend, maar veranderingen in eetgedrag en hoeveelheid lichaamsbeweging lijken een belangrijke rol te spelen.

Doel/hypothese: In deze studie wordt onderzocht welke mechanismen en hersengebieden betrokken zijn bij het tot stand komen van de gewichtstoename die veroorzaakt wordt door olanzapine. De onderzoekers kijken naar effecten op voedselinname, lichaamsbeweging en temperatuur. Dit zal helpen bij het ontwikkelen van nieuwe medicijnen voor o.a. schizofrenie die minder bijwerkingen hebben.

In eerdere experimenten zagen de onderzoekers dat olanzapine het normale verzadigingsmechanisme verstoort waardoor een maaltijd beëindigd wordt. Tevens vonden zij een afname in spontane lichaamsbeweging en een effect op lichaamstemperatuur. In deze studie willen ze nu de verantwoordelijke mechanismen voor deze effecten onderzoeken door te kijken of de gevoeligheid voor "verzadigings-signalen" door olanzapine wordt verminderd en welke receptor-systemen betrokken zijn bij de effecten op lichaamsbeweging en -temperatuur. Dit doen zij door olanzapine toediening te combineren met de toediening van medicijnen met heel specifieke (bekende) werkingen, wat inzicht zal geven in de betrokken processen.

Titel studie: In vivo $1H/13C$ MR spectroscopy of changes in neurotransmitter metabolism in a rat stroke model

Veranderingen in de stofwisselingsprocessen van neurotransmitters in een rattenmodel voor een herseninfarct in kaart brengen via Magnetische Resonantie Spectroscopie

DEC nummer: 2008.I.10.067

Achtergrond: Een beroerte is de belangrijkste oorzaak van invaliditeit in de westerse wereld. Herseninfarct patiënten lijden aan acuut verlies van functie, zoals de beperking in het bewegen van een arm. Ondanks de ernstige gevolgen in het dagelijks leven, kan er gedeeltelijk functioneel herstel optreden. De processen die ten grondslag liggen aan hersenschade en herstel zijn echter onvolledig gekarakteriseerd. Naast neuronen zijn ook andere hersencellen, astrocyten, aangedaan na een beroerte. Veranderingen in de neurotransmitter stofwisseling van deze cellen beïnvloeden direct het proces van neuronale schade en/ of herstel.

Doel/hypothese: Een beter inzicht krijgen in de veranderingen van de stofwisselingsprocessen van neurotransmitters in aangedaan en herstellend hersenweefsel na een beroerte. De verwachting is dat het herstel met name plaatsvindt door veranderingen in de stofwisseling van de steuncellen, astrocyten, specifiek in de schemerzone van het herseninfarct.

Opzet studie: Met behulp van hoge resolutie $1H/13C$ Magnetische Resonantie Spectroscopie (MRS) en modellering van de neurotransmitter stofwisselingsprocessen in een experimenteel herseninfarct model willen de onderzoekers de veranderingen in deze stofwisseling zowel in hersencellen (neuronen) als in hun steuncellen (astrocyten) onderzoeken. Het experimentele herseninfarct model, zoals dat toegepast wordt bij ratten en muizen, heeft opvallend veel overeenkomsten met de ontwikkeling van beroertes in de mens. Daarom kan extrapolatie naar mensen van typische veranderingen in neurotransmitter stofwisseling van neuronen en astrocyten in de herstellende schemerzone van het infarct belangrijke inzichten opleveren.

Titel studie: Neuroprotection by a combination of hypothermia and erythropoietin

Reductie van hersenschade na zuurstofgebrek bij de geboorte door koeling en erythropoietine

DEC nummer: 2009.I.12.103

Achtergrond: Ernstig zuurstofgebrek bij de geboorte treedt op bij 200-300 kinderen per jaar in Nederland. Hiervan sterft 25% en is nog eens 25 % gehandicapt. Koeling (hypothermie) heeft geleid tot een afname van handicaps tot ca. 20%, maar een verdere reductie is wenselijk.

Doel/hypothese: De onderzoekers hopen door het combineren van koelen en EPO een reductie te krijgen in blijvende hersenschade bij pasgeborenen met zuurstofgebrek rond de geboorte.

Opzet studie: In de studieopzet zal het effect van koeling vergeleken worden met de combinatie van koeling en EPO voor wat betreft het reduceren van blijvende hersenschade. In de analyse zullen mannelijke en vrouwelijke dieren afzonderlijk bekeken worden. Uitkomst is het gedrag op de leeftijd van 8 weken. Op dit moment is het nog niet wenselijk deze studie uit te voeren in de mens, aangezien er mogelijk nadelige effecten kunnen zijn van de combinatie van EPO en hypothermie.

Titel studie: Opzetten van sociaal verlies met immunologische challenge als paradigma om langdurig anhedonie te induceren

DEC nummer: 2009.I.12.104

Achtergrond: In de DSM-IV (het handboek van de psychiatrie) wordt van depressie gesproken als tenminste een van de twee kernsymptomen aanwezig is. 1. een gedeprimeerde stemming en 2. het verlies van belangstelling of genoeg (anhedonie). Om de onderliggende hersenmechanismen bij depressie beter te onderzoeken in dieren is het dus belangrijk om dicht bij deze kernsymptomen te blijven. Aangezien een gedeprimeerde stemming niet te meten is in een dier en anhedonie wel, willen de onderzoekers een model ontwikkelen waarin ze langdurig anhedonie induceren in een rat. In hun vorige experiment hebben de onderzoekers aangetoond dat een combinatie van factoren (immunologie, sociaal verlies en individuele husingvesting) leidt tot anhedonie.

Doel/hypothese: In het huidige experiment willen ze graag uitzoeken in welke mate deze factoren bijdragen aan het tot stand komen van anhedonie. Daarom breiden ze het experiment uit met een aantal extra controle groepen. Op deze manier kunnen ze tot een goed onderbouwd model komen voor langdurig anhedonie, wat in de toekomst weer kan leiden tot een beter begrip van depressie en onderliggende hersenmechanismen.

Opzet studie: (An)hedonie is te meten met behulp van intracraniale zelf stimulatie (ICSS). Met deze techniek wordt een elektrode geplaatst in het beloningscentrum in de hersenen. Door stimulatie van dit gebied is te meten hoe goed dit beloningscentrum functioneert (is een dier anhedonisch of niet). Een goed model om langdurig anhedonie te induceren is sociaal verlies (het resident-intruder paradigma). Dieren (intruders) die eenmalig verliezen van een dominante rat (residents) ondergaan sociale stress en kunnen hiervan langdurig effecten ondervinden. Dit is ook translationeel naar de mens. In mensen zijn soortgelijke situaties denkbaar (gepest worden op school/werk kan leiden tot depressie).

Titel studie: De werkingsmechanismen van testosterone propionate en vardenafil op vrouwelijk seksueel gedrag in het sub-primed model

DEC nummer: 2009.I.12.105

Achtergrond: Vrouwelijke seksuele disfunctie is een vaak voorkomend probleem. Met een diermodel kan gezocht worden naar de achterliggende mechanismen. Testosteron in combinatie met vardenafil heeft een stimulerende werking op seksueel gedrag in disfunctionele (sub-primed) vrouwtjes ratten. Dit zou in de toekomst tot een nieuw medicijn voor vrouwelijke seksuele disfunctie kunnen leiden. Het werkingsmechanisme van vardenafil is echter nog niet bekend voor vrouwtjes.

Doel/hypothese: Met dit onderzoek gaan de onderzoekers bekijken of de werking centraal en/of perifeer is. Het doel is het achterhalen van de werking van de combinatie-behandeling van testosteron met vardenafil op vrouwelijk seksueel gedrag. Ze verwachten dat de vardenafil zowel een perifere als centrale werking heeft.

Opzet studie: Met dit experiment gaan de onderzoekers via toediening van crème en intracerebroventriculaire (ICV) toediening onderzoeken of het stimulerende effect van vardenafil (in combinatie met testosteron) plaatselijk en/of centraal plaatsvindt. Aangezien ze onderzoek doen in de hersenen, gebruiken ze hiervoor het sub-primed diermodel met vrouwtjes Wistar ratten.

Titel studie: Connectivity changes in cultured neural networks during learning and memory
Veranderingen in activiteitspatronen van gekweekte neurale netwerken tijdens leren en geheugen

DEC nummer: 2009.I.12.106

Achtergrond: Algemeen wordt aangenomen dat (veranderende) connectiviteit in het brein essentieel is voor cognitieve processen als leren en geheugen. Verbindingen zijn visueel vaak moeilijk te volgen, en connectiviteit wordt daarom meestal geschat uit activiteitspatronen. Dat vereist simultane afleiding van meerdere neuronen. In vivo is dit een invasieve procedure, die wordt bemoeilijkt door ruimte beperkingen en de beperkte mogelijkheden tot chemische manipulatie. In vitro netwerken kennen deze beperking niet. Het gebruik van Multi Electrode Arrays (electrode matrix in de bodem van het kweekbakje) maakt simultane meting in een groot aantal neuronen mogelijk, evenals elektrische en chemische stimulatie.

Doel/hypothese: Het doel van dit project is het bepalen van de fundamentele fysiologische mechanismen achter leren en geheugen: hoe verandert de connectiviteit in een netwerk als iets nieuws wordt aangeleerd, en welke mechanismen / structuren zorgen voor geheugen?

Opzet studie: Corticaal weefsel van puppies van ratten wordt geïsoleerd, op kweek gebracht op een multi-electrode array en enkele weken in cultuur gehouden. Hierdoor is het mogelijk de activiteit van een netwerk van neuronen te meten en artificieel te stimuleren. De spontane activiteitspatronen worden geanalyseerd en er wordt onderzocht hoe deze activiteitspatronen veranderen afhankelijk van stimulatie paradigma's om een leer effect, of geheugen in het netwerk te induceren.

Titel studie: Receptoren en hersengebieden betrokken bij de effecten van gewichtsveranderende medicatie

Welke receptoren en hersengebieden zijn verantwoordelijk voor de gewichtstoename door medicijn-gebruik?

DEC nummer: 2008.I.11.071

Achtergrond: Patiënten die olanzapine slikken (voor bv schizofrenie) worden vaak een flink stuk dikker, met daarbij soms ook suikerziekte en slechtere cholesterolwaarden als bijwerking. Dit levert grote gezondheidsrisico's op, omdat ze het vaak langdurig moeten slikken, bovendien is het vaak reden voor patiënten om met de medicatie te stoppen wat vaak tot terugval leidt. Hoe deze bijwerkingen tot stand komen is nog grotendeels onbekend maar er zijn aanwijzingen dat bepaalde receptoren hier een belangrijke rol in spelen.

Doel/hypothese: In deze studie willen de onderzoekers achterhalen welke receptoren en hersengebieden betrokken zijn bij het tot stand komen van de verandering in energiebalans die veroorzaakt wordt door olanzapine. Door op specifieke plekken in het brein de expressie van specifieke genen te veranderen met behulp van virussen, hopen de onderzoekers inzicht te krijgen in de rol van deze genen en hersengebieden in zowel gewichtsregulatie in het algemeen, alsook in de veranderde energiebalans door olanzapine.

Opzet studie: In het lab zijn virussen gemaakt die niet ziekteverwekkend zijn, maar wel langdurige verandering in gen-expressie kunnen opwekken. Deze virussen, gericht tegen specifieke genen (receptoren), worden geïnjecteerd in de hersenen van ratten, waarna de effecten op energiebalans worden bepaald. Hierbij wordt ook onderzocht op welke wijze de effecten van gewichtsveranderende medicatie veranderd zijn en of de reactie op "vasten" is veranderd. Om uit te sluiten dat effecten veroorzaakt worden door de injectie zelf, krijgt een groep controle-ratten een "neutraal" virus geïnjecteerd. Na afloop van de proef worden op hersenweefsel verschillende metingen gedaan.

Titel studie: De effecten van cannabinoïden in het midbrein op motivatie voor voedsel

DEC nummer 2009.I.12.107

Achtergrond: Obesitas en verslaving zijn ziektebeelden die gepaard gaan met verstoringen in het beloningssysteem in het brein. Een belangrijk hersengebied binnen het beloningssysteem is de 'ventral tegmental area' (VTA). De activiteit van de VTA wordt gereguleerd door het lichaamseigen cannabinoïde systeem. Deze cannabinoïde stoffen worden door VTA neuronen aangemaakt en kunnen, net als marihuana, het beloningssysteem activeren. Er zijn ook aanwijzingen dat veranderingen in de effectiviteit van het cannabinoïde systeem gepaard gaan met obesitas en verslaving. Daarom wordt in deze huidige studie onderzocht of cannabinoïden in de VTA een rol spelen in de motivatie om voedsel te verkrijgen.

Doel/hypothese: In deze studie wordt bekeken of cannabinoïden de motivatie voor een voedselbeloning veranderen en of dit effect werkt via de 'ventral tegmental area', een gebied in de middenhersenen met een rol in motivatie. Om 'motivatie' te meten trainen de onderzoekers proefdieren om op een pedaal te drukken om een beloning (suiker) te ontvangen. Om een opvolgende beloning te ontvangen moet steeds vaker op het pedaal gedrukt worden. Het punt waarop de dieren niet langer willen werken voor een extra beloning geeft de motivatie voor de beloning weer. De onderzoekers dienen cannabinoïden toe om te kijken of deze stoffen de motivatie voor de beloning veranderen. De rol van de VTA bestuderen ze door daar lokaal een stof aan te brengen die de werking van cannabinoïden verstoort. Deze experimenten onderzoeken een complex gedrag (motivatie) dat niet gemodelleerd kan worden met computersimulaties.

Titel studie: Possible anxiolytic effects of NPY in the amygdala after inescapable footshocks.
Mogelijk angst remmend effect van NPY in de amygdala (amandelkern) in een diemodel voor post traumatische stress stoornis

DEC nummer: 2009.I.12.108

Achtergrond: Recent is aangetoond in een diemodel voor posttraumatische stress stoornis, afgekort PTSS dat kooiverrijking anxiolytische effecten heeft. De belangrijkste onderzoeksvraag is nu: waarom is kooiverrijking zo effectief in het remmen van angst? Uiteindelijk hopen de onderzoekers eiwitten in de hersenen te identificeren die kunnen dienen als aangrijpingspunt voor nieuwe geneesmiddelen. De amygdala (amandelkern) is een gebied in de hersenen dat sterk betrokken is bij angstgedrag en het leggen van verbanden tussen prikkels en angst beleving. Dit gebied lijkt in een belangrijke mate betrokken te zijn bij PTSS. In voorgaande experimenten hebben de onderzoekers een verhoogde genexpressie gemeten van de NPY receptor in de amygdala nadat dieren werden blootgesteld aan kooiverrijking. De amygdala lijkt dus gevoeliger te worden voor NPY. Uit de literatuur weten ze dat de NPY receptor onder andere betrokken is bij het remmen van angst. Het hier voorgestelde experiment geeft antwoord op de vraag of NPY in de amygdala de verhoogde angst van de dieren in dit PTSS model kan remmen. Wanneer de onderzoekers deze aanwijzing uit eerder experiment kunnen bevestigen maakt dit de weg vrij voor verder onderzoek naar therapeutische mogelijkheden van NPY en zijn receptor.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen bekijken of het lokaal toedienen van NPY in de amygdala de toegenomen angst van dieren uit het PTSS model kan normaliseren.

Opzet van onderzoek: In dit experiment willen de onderzoekers canula implanteren in de amygdala van ratten die zijn blootgesteld aan voetschokken. Middels deze canula willen ze een agonist van de NPY lokaal (in de amygdala) toedienen. De dieren zullen vervolgens worden getest op hun (angst) gedrag in het openveld. Uiteindelijk zullen hun hersenen worden gebruikt voor moleculair onderzoek.

Titel studie: De rol van MICAL-eiwitten in de moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan het totstandkomen van neuronale netwerken

DEC nummer: 2009.I.12.109 was: 2007.I.09.109.v1

Achtergrond: Het onderzoek richt zich voornamelijk op de functie van axon sturende eiwitten (Semaphorins), hun receptoren (Plexins) en eiwitten die het signaal binnen de hersencel doorgeven (MICALs) tijdens de ontwikkeling. De kennis die met dit onderzoek wordt opgedaan is uiteindelijk gericht op actieve bestrijding van aandoeningen die in verband worden gebracht met afwijkingen in de ontwikkeling van de hersenen. Enkele voorbeelden hiervan zijn schizofrenie en autisme. Kennis van de ontwikkeling van zenuwbanen zal inzicht verschaffen in de pathologie van deze aandoeningen. Uiteindelijk zal dit bijdragen aan de ontwikkeling van therapieën die de eerder genoemde hersenafwijkingen behandelen of voorkomen.

Doel/hypothese: Het doel van dit specifieke project is inzicht te verschaffen in de moleculaire werking van MICAL-1 en MICAL-3, met name in de vorming van een bundel in de hippocampus waarvan uit recent onderzoek is gebleken dat deze is misvormd in de MICAL mutanten (knock-outs). Opzet studie: De eerder gevonden afwijkingen in formatie van axon bundels zullen verder onderzocht worden tijdens de ontwikkeling van de hippocampus. Hiervoor zullen met name ex vivo studies zoals neuronale co-kweken gebruikt worden. De co-kweken bestaan uit kweken van twee type hippocampus materiaal met elkaar of kweken van een stukje van de hippocampus met cellen die axon sturende eiwitten uitscheiden.

Titel studie: De rol van microRNA's in de ontwikkeling en connectiviteit van het zenuwstelsel

DEC nummer: 2009.I.12.110

Achtergrond: Ontwikkelingsstoornissen van de hersenen kunnen zich manifesteren in gedragsafwijkingen bij kinderen en jong volwassenen. De ontwikkeling van het netwerk van zenuwcellen in het brein wordt gereguleerd door o.a. miRNA's. Het ontbreken van deze miRNA's kan leiden tot hersenstoornissen

Doel/hypothese: Het doel van dit project is inzicht te verschaffen in de moleculaire werking van verschillende miRNA's in het vormen van neuronale netwerken tijdens de ontwikkeling.

Opzet studie: Voor het onderzoek zal gekeken worden naar welke rol microRNA's spelen tijdens de ontwikkeling van zenuwcellen. Er zal daarnaast gekeken worden naar de rol van microRNA's binnen

de complexe interactie van moleculaire processen die betrokken zijn bij de hersenontwikkeling met behulp van in vitro en in vivo studies.

Titel studie: Bepaling van de aanwezigheid van autistisch gedrag en neuro-immuun afwijkingen in koemelkeiwit allergische muizen

DEC nummer: 2009.I.12.112

Achtergrond: Autisme is een stoornis die wordt gekarakteriseerd door afwijkend sociaal gedrag, verstoorde communicatie en de aanwezigheid van specifieke en herhaalde stereotype gedragingen. Hoe de ziekte ontstaat, is grotendeels onbekend, hoewel veelal wordt beweerd dat autisme een gevolg is van een combinatie tussen genetische aanleg en omgevingsfactoren. 45% Van de autistische patiënten ondervindt darmproblemen, waarvan ongeveer 40% gerelateerd is aan voedselallergie. Een koemelkeiwit vrij dieet lijkt autistisch gedrag te verbeteren. Daarom veronderstellen de onderzoekers dat koemelkallergie een invloed kan hebben op de mate van uiting van autistisch gedrag.

Doel/hypothese: Bepaling van neurologische, immunologische en gedragsveranderingen in het koemelkallergisch muizenmodel, mogelijk gerelateerd aan autisme. De onderzoekers willen hiermee bekijken of de effecten van koemelkeiwitallergie op het afweersysteem neuronale en gedragsveranderingen veroorzaakt.

Opzet studie: Voor dit onderzoek willen de onderzoekers een bestaand koemelkeiwit allergisch muizenmodel gebruiken. Ze willen onderzoeken of deze muizen afwijkingen tot uiting brengen, die mogelijk gerelateerd zijn aan autisme. De onderzoekers willen ook sociaal gedrag testen en in serum, brein, darm en milt onderzoeken of er veranderingen zijn in de aanwezigheid van specifieke neuro- en immunologische markers. Door de gecompliceerde interacties tussen de darm, het immuunsysteem en de hersenen is het niet mogelijk de hypothese 'in vitro' te testen, bijvoorbeeld op cellijnen. Omdat het ethisch gezien niet mogelijk is om brein-, milt- en darmbiopten te nemen bij mensen, is het onmogelijk de hypothese humaan te testen.

Titel studie: Neuroprotective of prolonged erythropoietin administration after neonatal hypoxia-ischemia

DEC nummer: 2009.II.12.111

Herstel van hersenschade na zuurstofgebrek rond de bevalling door middel van langdurige behandeling met erythropoietine

Achtergrond: Enkele honderden kinderen krijgen rond de geboorte door een combinatie van zuurstofgebrek en een afname van de bloedtoevoer te maken met hersenschade. Hiervoor is er op het moment nog geen medicijn beschikbaar tegen de gevolgen van deze schade. De recent ontwikkelde methode van 'koelen' heeft slechts een beperkt gunstig effect. Eerdere studies in proefdieren toonden, dat kortdurende toediening van erythropoietine (EPO) enige vermindering gaf van hersenschade, in het bijzonder bij vrouwelijke dieren. Inmiddels is bekend, dat EPO ook herstel kan bevorderen door uitgroei van gezonde, nieuwe cellen te bevorderen.

Doel/hypothese: Met deze vervolgstudie hopen de onderzoekers een antwoord te krijgen op de vraag of EPO gedurende 14 dagen een nog betere bescherming biedt tegen blijvende hersenschade na zuurstofgebrek rond de geboorte.

Opzet studie: Voor dit onderzoek gebruiken de onderzoekers jonge, vrouwelijke muizen die door ingrijpen hersenschade krijgen vergelijkbaar met hersenschade van pasgeboren kinderen. Aansluitend aan het zuurstofgebrek krijgen de dieren gedurende 14 dagen een behandeling met erythropoietine. Het mogelijke functionele herstel wordt bekeken door deze dieren te onderwerpen aan een aantal gedragstesten waarvan ze weten dat ze beïnvloed worden door zuurstofgebrek. Ook zal de histologie bekeken worden om te zien of functioneel herstel ook samenhangt met een vermindering aan hersenschade op histologisch niveau.

Vergunninghouder TU Delft:

Titel studie: Moleculaire beeldvorming van muis en rat

DEC nummer: 2008.I.03.030

Achtergrond: Deze onderzoeksgroep ontwikkelt gespecialiseerde SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)-scanners om de biologische activiteit van moleculen driedimensionaal zichtbaar te maken in kleine levende proefdieren zoals muizen en ratten. Veel van het onderzoek kan plaats vinden op modellen. Toch zal er uiteindelijk soms gebruik moeten worden gemaakt van proefdieren om de werking van de SPECT apparatuur te kunnen valideren.

Doel/hypothese: Het ontwikkelen en verfijnen van het SPECT systemen, met verschillende instellingen en soorten radioliganden.

Opzet studie: Hoewel veel onderzoek zal plaatsvinden op modellen, zal er uiteindelijk validatie moeten plaatsvinden in het levende dier. Voor een typisch experiment krijgt een dier een (voor het dier onschadelijke) kleine hoeveelheid radioactief gelabelde moleculen (radioliganden) ingespoten, die aan specifieke biologische stoffen (zoals receptoren) zullen binden. De SPECT scanner detecteert de uitgezonden radioactieve straling op verschillende manieren en kan zo driedimensionaal distributies berekenen van het te onderzoeken biologische molecuul in het levende dier.

**Lekensamenvattingen van kamer II (2009)
van vergunninghouders UU en UMC Utrecht**
(Aandachtsgebieden: Hart/longen, Immunologie,& Infectie, Vaten)

Vergadering 21 januari 2009

Titel studie: The modifying role of several drugs on the development of hypertrophy in transgenic HCM mice.

Onderzoek naar de rol van enkele specifieke medicijnen op de ontwikkeling van hypertrofie in een muizenmodel voor hypertrofe cardiomyopathie

DEC nummer: 2007.II.02.038/vervolg1

Hypertrofe cardiomyopathie (HCM) is een erfelijke aandoening van de hartspier veroorzaakt door mutaties in de genen die coderen voor de eiwitten die verantwoordelijk zijn voor de samentrekking van de hartspier. Een kenmerk van de ziekte is een verdikking (hypertrofie) van de hartspier, meestal gelegen ter hoogte van het harttussenschot. Gedurende het ziekteproces kan de verdikking toenemen en zelfs een uitstroombemmering veroorzaken van de linkerkamer.

De mechanismen die ten grondslag liggen aan deze plaatselijke verdikking zijn tot op heden onopgehelderd. Uit diverse proefdiermodellen lijkt een heel scala aan moleculaire mechanismen een bijdrage te leveren aan de ontwikkeling van hypertrofie in het algemeen. Binnen deze studie zal bekeken worden of genetisch gemanipuleerde HCM muizen een vermindering laten zien van hypertrofie na behandeling met enkele gerichte medicijnen. Aan de hand van de resultaten kunnen betrokken moleculaire mechanismen opgehelderd worden. Het uiteindelijke doel is om in de toekomst HCM patiënten te kunnen behandelen met medicijnen die hypertrofie voorkomen danwel verminderen, om zo het optreden van gerelateerde plotse hartdood te voorkomen.

Titel studie: bloedafname en thrombocytenisolatie bij muizen

DEC nummer: 2007.II.09.194

Thrombocyten die in de bloedbank bewaard worden verliezen na verloop van tijd hun hemostatische functie door de huidige bewaarcondities bij 22 graden. Echter wanneer men de concentraten bij 4 graden bewaart, verdwijnen de trombocyten na transfusie versneld uit de bloedcirculatie. De onderzoekers denken dat een aantal receptoren op het bloedplaatje en hun counter-receptoren op de macrofagen betrokken zijn bij deze versnelde fagocytose. Met behulp van RNAi willen ze deze receptoren uitknocken en kijken wat het effect hiervan op de fagocytose is. De onderzoekers hebben een muizenmacrofagen cellijn, waarin ze deze receptoren willen down-knocken. Ze willen dan muizen thrombocyten aan deze macrofagen toevoegen en kijken wat de effecten van de aan/afwezigheid van bepaalde receptoren zijn op de fagocytose van de thromocyten. Tevens willen ze de signalering en de reactiviteit van de thrombocyten meten en de conformatie van een aantal receptoren op het oppervlak bekijken.

Titel studie: Evaluation of cellular and humoral immune responses after vaccination with immunostimulatory liposomes expressing antigenic epitopes of influenza virus A (H1N1 and H3N2)

Het testen van nieuwe liposomale vaccinformuleringen ter voorkoming van infecties met humaan influenza A

DEC nummer: 2007.II.03.078

Achtergrond: Het influenza virus is de veroorzaker van griep waaraan ieder jaar een groot aantal mensen (vooral ouderen) sterft. Vaccinatie kan deze morbiditeitsgraad verlagen mits het vaccin goed is afgestemd op het type influenza virus dat op dat moment in omloop is.

Doel/hypothese: Het doel van dit experiment is te kijken of een nieuw, op liposomen en DNA gebaseerd vaccin in staat is cellulaire en humorale responsen op te wekken in muizen. Het voordeel van het nieuwe vaccin tov van bestaande vaccins is de snelheid waarmee het vaccin geproduceerd kan worden.

Opzet van het onderzoek: Liposomale influenza vaccins worden i.m. of s.c. ingespoten in muizen op dag 0 en dag 21 (prime/boost) om zo een immuunreactie op te wekken. Er wordt gekeken naar: expressie van het DNA in de muizen, inductie van CTL en antilichaamresponsen. Voor dit onderzoek zijn proefdieren noodzakelijk, omdat voor vaccinatie het complete immuunsysteem nodig is.

Titel studie: Host responses to avian influenza of two inbred chicken lines selected for high/low antibody responses against E. coli

Afweerresponsen tegen influenza virus van kippen die geselecteerd zijn op hoge of op lage antistofresponsen

DEC nummer: 2009.II.01.001

Achtergrond: In deze studie willen de onderzoekers bestuderen hoe twee kippen lijnen reageren tegen influenza virus. De ene lijn is geselecteerd op een hoge antistof productie (HH lijn) na immunisatie, terwijl de andere lijn geselecteerd is op lage antistof productie (LL lijn).

Doel/hypothese: bestudering van de afweerresponsen tegen influenza virus in 2 kippenlijnen die verschillen in afweer capaciteit. Zijn dieren met verhoogde afweer tegen bacteriële infectie ook beter bestand tegen virus infecties?

Opzet onderzoek: Dieren worden gevaccineerd tegen influenza virus en diverse afweerresponsen worden gemeten op vroege tijdstippen na vaccinatie. Sommige dieren krijgen een 2^e infectie om vervolgens te kijken of en hoe er een goede geheugenrespons opgewekt wordt. Cel interacties zoals in de longen voorkomen, kunnen de onderzoekers door hun complexiteit in vitro niet nabootsen.

Titel studie: Cell delivery and tracking in a porcine model of myocardial infarction; Phase 1 initial pilot study.

Onderzoek naar optimalisatie van celtherapie voor hartfalen in een varkensmodel

DEC nummer: 2009.II.01.002

Achtergrond: Hartfalen is een complex van ernstige klachten en verschijnselen t.g.v. een tekort schietende pompfunctie van het hart, uiteindelijk leidend tot de dood wanneer medicamenteuze behandeling niet meer effectief is. Hartfalen is een snel groeiend probleem: op dit moment zijn er in Nederland ± 860.000 patiënten met hartfalen. Zuurstofgebrek van de hartspeer (ischemie/infarct) is de meest frequente oorzaak van hartfalen. De basis van hartfalen is de toenemende uitzetting en krachtverlies van het hart. De behandeling is voornamelijk symptomatisch van aard (medicatie ter ontlasting van het hart). Een structurele therapeutische optie is het versterken van de hartspeer door het aanbrengen van nieuwe hartspeerzellen en bloedvaten ('celtherapie'). Helaas heeft deze aanpak tot nu toe een minimaal gunstig effect op de knijpkracht van het hart laten zien. Dit wordt mogelijk veroorzaakt door verkeerde cel keuze en niet efficiënte injectie technieken.

Doel/hypothese: In het kader van deze problematiek werd SMARTCARE opgezet: een onderzoeksprogramma (in 5 fasen) dat zich richt op optimalisatie van celtherapie voor hartfalen.

Opzet onderzoek: In dit project (fase 1) wordt de beenmergcel met behulp van injecties in het hart gebracht. De cellen worden voorafgaand aan injectie voorzien van een label waarmee de onderzoekers de cellen kunnen traceren middels beeldvormend onderzoek. Onderzocht wordt of de ingebrachte cellen in het hartweefsel gaan zitten en overleven, en of ze zich verplaatsen naar andere organen. Het kunnen volgen en visualiseren van getransplanteerde stamcellen is van uitermate belang voor de volgende fasen in het project, en toekomstige klinische toepassingen.

Titel studie: Ontfelen van de rol van FcReceptoren in het verergerd ziektebeeld na FI-RSV vaccinatie en RSV challenge

DEC nummer: 2007.II.10.212/vervolg1

Infectie met Respiratoir Syncytiaal Virus (RSV) vormt een probleem voor met name pre-mature zuigelingen en ouderen. Op het moment is er nog geen veilig en effectief vaccin beschikbaar. De eerste klinische trial, met een formaline-geïnactiveerd RSV (FI-RSV) in de V.S. verliep desastreus. De gevaccineerde kinderen ontwikkelden een verergerd ziektebeeld na een natuurlijke infectie met RSV. Hieraan zijn uiteindelijk twee kinderen overleden. De kinderen bleken onbeschermd tegen natuurlijk RSV, ondanks hoge RSV specifieke antilichamen en ontwikkelden een type 2 gemedieerde immunologische reactie. Onze hypothese is dat deze antilichamen het virus niet kunnen neutraliseren en juist de opname van natuurlijk RSV bevorderen, dit immuun-complex stimuleerde een type 2 gemedieerde immuun response. Het doel van dit voorstel is om het achterliggende mechanisme van het FI-RSV veroorzaakte verergerd ziektebeeld te achterhalen.

Titel studie: The immunoglobulin distribution in the respiratory tract of chicken after local and systemic vaccination

Verdeling van antistoffen in het respiratoir systeem van de kip

DEC nummer: 2007.II.07.162/vervolg2

Achtergrond: Pluimvee is erg gevoelig voor infecties aan het respiratoir systeem en deze zorgen voor grote economische verliezen in de pluimvee-industrie. Desondanks is er nog erg weinig bekend over immunologische processen in het respiratoir systeem van de kip

Doel/hypothese: Bescherming tegen influenza infectie is voor een groot deel afhankelijk van antistoffen, maar het is nog niet bekend wat de rol is van respiratoire antistoffen. In deze proef wordt de afweerreactie na een lokale infectie en na een systemische vaccinatie vergeleken.

Opzet onderzoek: De verdeling van antistoffen in het respiratoir systeem wordt onderzocht, na systemische vaccinatie en na een lokale infectie. Beide groepen worden gechallenged, om te onderzoeken of er verschillen zijn in afweer na infectie of vaccinatie. Hiervoor is het gebruik van dieren nodig, omdat het belang van de locatie niet in vitro kan worden onderzocht.

Titel studie: Role of CD200 signaling regulation of immune pathology in RSV infection

De rol van CD200R signalering in T cellen en macrofagen in immuun pathologie tijdens influenza infectie

DEC nummer: 2007.II.01.014/vervolg6 (omgenummerd naar 2009.III.09.095)

Om goed te functioneren moet het immuunsysteem in evenwicht worden gehouden door activerende signalen aan de ene kant en remmende signalen aan de andere kant. Het moet infecties kunnen bestrijden maar het eigen lichaam niet aanvallen. Verschillende moleculen zijn betrokken bij de regulatie van de afweer reactie. Zogenaamde remmende receptoren zorgen voor een vermindering van de afweer reactie. Tijdens een infectie moet dit streng worden gereguleerd, omdat een te sterke activatie van het immuunsysteem schade aan het gezonde weefsel kan veroorzaken en zelfs in dood kan resulteren.

De remmende receptor CD200R is geïmpliceerd in de regulatie van de afweerreactie tijdens influenza infectie. Muizen waarin CD200R-signalering niet functioneel is (CD200-/- muizen), reageren zeer sterk op de infectie en worden veel zieker dan muizen waarin de signalering van CD200R nog intact is. Eerdere experimenten geven aanwijzingen dat de te sterke T cel functie hiervan de oorzaak is. De onderzoekers willen nu bekijken of in afwezigheid van CD200 de immuunrespons tegen virale infectie vergelijkbaar is, onafhankelijk van het virus verantwoordelijk voor de infectie.

Titel studie: Role of CD200-CD200R in the initiation and progression of skin tumors

De rol van CD200-CD200R tijdens de ontwikkeling en de progressie van huid kanker

DEC nummer: 2008.II.11.107/vervolg1

De respons van het immuunsysteem op ontwikkelende tumoren is onvoldoende bekend. De onderzoekers zijn geïnteresseerd in de processen die verantwoordelijk zijn voor de regulatie van de immuunactiviteit in de context van de tumorrespons. Enerzijds kunnen immuuncellen tumoren afbreken, de groei van primaire tumoren vertragen of uitzaaiingen voorkomen. Anderzijds kunnen immuuncellen de groei van tumorcellen stimuleren door afgifte van pro-inflammatoire cytokines (ontstekingsfactoren). Daarom is het van belang om de rol van het immuunsysteem in de tumorontwikkeling te begrijpen en inzicht te krijgen in hoe de immuunactiviteit beïnvloed kan worden. De CD200-CD200R as reguleert de activiteit van verschillende immuunceltypen en beïnvloedt de ontwikkeling van autoimmuun ziekten. De onderzoekers denken dat het ontbreken van deze route ook de ontwikkeling van huidtumoren kan beïnvloeden. Daarom willen ze de tumorgroei potentie van CD200-/- cellen in vitro onderzoeken.

Titel studie: Invloed van degradatie/aggregatie op immunogeniciteit van interferon beta

Waarom stoot het menselijk lichaam een toegediend menselijk eiwit af?

DEC nummer: 2009.II.01.003

Interferon beta is een menselijk eiwit dat in de vorm van verschillende medicijnen de zenuwaandoening multiple sclerose onderdrukt. Chronisch gebruik van deze medicijnen leidt er echter toe dat patiënten antistoffen aanmaken tegen het eiwit waardoor het niet meer functioneert. Een van de oorzaken van antistofvorming zou kunnen zijn dat de medicijnen eiwit aggregaten (klonten) bevatten die het menselijk lichaam afstoot. In deze studie willen de onderzoekers het medicijn dat in mensen slechts in lage mate antistofvorming veroorzaakt, gecontroleerd aggregeren. Vervolgens testen ze het geaggregeerde medicijn in transgene muizen die, net als mensen, tolerant zijn

voor het eiwit en de situatie in de patiënt goed nabootsen. Als de onderzoekers een verhoogde immuunrespons zien, duidt dat erop dat aggregaten inderdaad de oorzaak zijn van antistofvorming in patiënten. Met deze kennis kan het medicijn verbeterd worden.

Titel studie: Pilot voor een studie naar de invloed van nanodeeltjes op de immunogeniciteit van interferon beta

Hoe gevaarlijk zijn vervuilingen op nanoschaal in de injectievloeistof van patiënten?

DEC nummer: 2009.II.01.004

In de farmaceutische industrie groeit het besef dat de kwaliteitscontrole van medicijnen niet toereikend is voor detectie van kleine vervuilingen in het eindproduct. Deze nano- of microdeeltjes ontstaan bijvoorbeeld door wrijving van industriële pompen of tijdens uitvullen in flesjes.

Ten eerste kunnen nanodeeltjes van veelgebruikte materialen zoals glas en metaal in de injectieoplossing infectie of toxiciteit veroorzaken. Ten tweede adsorberen eiwitmedicijnen aan de deeltjes om zo een ongewenste immuunrespons op te wekken. Het eerste punt wordt getest in deze pilot.

In de pilotstudie kijken de zoekers naar de toxiciteit van verschillende nanodeeltjes zonder eiwit bij injectie in muizen. Als de deeltjes niet toxisch blijken zal een studie worden gedaan naar het effect van nanodeeltjes met geadsorbeerd eiwit op de immuunrespons in muizen. De resultaten zullen inzicht geven in het gevaar van vervuilingen op nanoschaal.

Titel studie: Depletion of marginal zone B cells to investigate their role in breakage of tolerance against the therapeutic protein interferon beta

Het inactief maken van marginale zone B-cellen om hun rol in onderzoeken in de productie van antistoffen tegen het eiwit interferon beta

DEC nummer: DEC 2008.II.11.105

Achtergrond: Therapeutische eiwitten worden gebruikt als therapie bij verschillende ernstige aandoeningen zoals multiple sclerose, diabetes en kanker. Bij de productie van deze therapeutische eiwitten is het doel ze zo identiek mogelijk te maken aan dezelfde eiwitten die in het menselijk lichaam voorkomen. Dit zorgt ervoor dat het immuunsysteem de therapeutische eiwitten niet herkent als lichaamsvreemd en dus geen immuunreactie ontstaat. Helaas kunnen de therapeutische eiwitten wel een immuunreactie opwekken en dus resulteren in de productie van antistoffen. Deze antistoffen kunnen de effectiviteit van de therapie verlagen en resulteren in zeer ernstige bij-effecten. Het onderliggend mechanisme van de immunogeniciteit is onbekend. Het ontbreken van deze kennis hindert het onderzoek naar hoe we deze medicijnen minder immunogeen, en dus veiliger kunnen maken.

Men denkt dat de vorming van eiwitaggregaten door stoffen in de formulering of door verkeerd handelen van de medicijnen bij kunnen dragen aan het ontstaan van de immuunrespons. Deze aggregaten lijken op type 2 T-cel onafhankelijke antigenen, zoals aanwezig bij bacteriën en zouden dus via deze T-cel onafhankelijke route een immuunrespons kunnen opwekken.

Doel/Hypothese: Vorige experimenten met (geaggregeerd) humaan interferon beta als therapeutisch eiwit hebben laten zien dat de productie van antistoffen inderdaad T-cel onafhankelijk verloopt.

Antistoffen kunnen alleen door B-cellen geproduceerd worden, maar er zijn veel verschillende type B-cellen in het lichaam aanwezig die hiervoor verantwoordelijk kunnen zijn. De onderzoekers willen nu bestuderen welke subset van B-cellen de antistofproductie medeert.

Uit de literatuur blijkt dat marginale zone B-cellen het meest waarschijnlijk de antistoffen produceren. De experimenten in deze aanvraag hebben als doel het inactief maken van marginale zone B-cellen en zo bepalen of (i) deze B-cel subset belangrijk is in de immunogeniciteit van interferon beta, en dus ook (ii) bepalen of verminderde werking van deze B-cellen de immuunrespons zou kunnen voorkomen.

Opzet van onderzoek: In een pilot experiment zullen transgene muizen die het humane gen voor interferon beta in hun genoom hebben en wildtype muizen behandeld worden met DAPT. DAPT vermindert de marginale zone B-cellen tijdelijk. Na 7 dagen worden de muizen opgeofferd en zal met FACS op post mortem materiaal worden bepaald hoe effectief DAPT de marginale zone B-cellen heeft verminderd. Na bevestiging van marginale B-cel vermindering zal verder worden gegaan met een groter onderzoek waarin transgene en wildtype muizen van dezelfde stam herhaaldelijk humaan interferon beta toegediend krijgen. Door een gedeelte van deze muizen met DAPT te behandelen kan

de invloed van marginale zone B-cellen op de antistofproductie bepaald worden. Antistofproductie wordt gemeten met ELISA en ELISPOT.

Titel studie: Molecular interactions between ticks and Anaplasma marginale

Onderzoek naar de moleculaire interactie tussen A. marginale en teken

DEC nummer: 2009.II.01.005 (0604.0801)

Achtergrond: Anaplasma marginale is een door teken overdraagbare ziekteverwekker bij runderen in tropische en subtropische gebieden. De ziekte wordt gekenmerkt door de destructie van rode bloedcellen door het immuunsysteem van het rund en hiermee gepaard gaande verschijnselen.

Doel/hypothese: De interactie tussen A. marginale en de vector (teken) te ontleden aangezien dit mogelijk nieuwe vaccin targets oplevert waarbij de transmissie van A. marginale door de teek geblokkeerd wordt.

Opzet onderzoek: Op twee met A. marginale geïnfecteerde runderen worden teken gevoed. In deze teken wordt vervolgens gekeken welke eiwitten zij meer of minder aanmaken in vergelijking tot teken gevoed op een derde niet-geïnfecteerd rund.

Titel studie: Cardiorenal failure in combined renal failure and NO synthase inhibition: pathophysiology and treatment

Gecombineerd hart- en nierfalen en de rol van stikstofoxide (NO)

DEC nummer: 2007.II.03.071/vervolg2

Achtergrond: Patiënten met nierfalen hebben vaker een slechtere hartfunctie. Bij nierfalen is ook de beschikbaarheid van NO verminderd. Deze studie geeft inzicht in de rol van NO bij een slechte hartfunctie en in welke medicijnen in de toekomst een gunstig effect kunnen hebben bij deze patiënten.

Doel/hypothese: Het testen van verschillende medicijnen in een gecombineerd hart-nierfalenmodel, om inzicht te krijgen in de systemen die het ziekte-proces stimuleren en om toekomstige behandelstrategieën te ontdekken.

Opzet onderzoek: Bij ratten wordt chronisch gecombineerd hart-nierfalen geïnduceerd, waarna zij voor een periode van 4 weken worden behandeld om het effect van verschillende medicamenten te onderzoeken op de functie en structuur van hart en nieren. Om op orgaan- en dierniveau naar chronische schade en functie te kijken is een diermodel noodzakelijk.

Titel studie: Structural abnormalities in hearts of cMyBP-c +/- and cMyBP-C +/- mice

Rol van crypten bij het ontstaan van hypertrofe cardiomyopathie

DEC nummer: 2007.II.02.038

Hypertrofe Cardiomyopathie (HCM) wordt veroorzaakt door een genetische afwijking. Die mutaties leiden uiteindelijk tot hartfalen en spontaan overlijden door "sudden death" op relatief jonge leeftijd. Recent is m.b.v. MRI ontdekt dat er bij mensen die drager zijn van de genoemde afwijking in de hartspier zgn. "crypten" bestaan terwijl er nog geen sprake is van HCM. Het vermoeden bestaat dat de hypertrofie gevolg is van een reactie van het lichaam op deze crypten die het goed functioneren van het hart vermindert.

Met het tijdig vaststellen van crypten bij dragers van de genetische mutatie kunnen de onderzoekers mogelijk voorspellen welke personen in de nabije toekomst cardiale hypertrofie zullen ontwikkelen. Met deze studie willen de onderzoekers aantonen dat met MRI dezelfde crypten ook zijn aan te tonen in muizen met een HCM mutatie. Vervolgens volgen ze de ontwikkeling tot HCM. Hiermee denken ze een bijdrage te kunnen leveren in het begrip rond deze ziekte.

De blackswiss cMyBP-C knock out muis heeft hetzelfde genetische defect dat we in de humane pathologie tegenkomen en is daarom een zeer goed model in dit onderzoek. Gedurende een jaar volgen we de ontwikkeling van HCM m.b.v. MRI, een methode die algemeen beschouwd wordt als minimaal invasief. Alleen in de muis in binnen een jaar die ontwikkeling te bestuderen.

Titel studie: MicroRNA-216a is involved in cardiac hypertrophy by regulating cell death

Over de rol van microRNA 216a bij pathologische hartspiervergroting en celdood

DEC nummer: 2009.II.01.006

Achtergrond: Eerdere data uit deze groep hebben aangetoond dat miR-216a was opgereguleerd in muizenharten die hartfalen vertoonden. D.m.v. bioinformatica hebben de onderzoekers 5 potentiële

genen gevonden die sterk geconserveerd zijn tussen verschillende organismen die door deze miR-216a gereguleerd worden.

Doel/hypothese: Onderzoeken wat de rol is van miR-216a in pathologische hartspiervergroting en celdood en welke regulatiemechanismen daarbij betrokken zijn. Blokkeren van miR-216a zal het proces van hartspiercelvergroting reduceren en de overleving van hartspiercellen bevorderen o.i.v. stress.

Opzet onderzoek: De onderzoekers zullen dit onderzoek uitvoeren in vitro op de hartspiercellen van de rat waarbij de miR-216a expressie zal worden gemanipuleerd (overexpressie/inhibitie) in deze hartspiercellen. Vervolgens zullen ze naar de target genen en eiwitten kijken en hartspiercelvergroting en celdood bestuderen onder verschillende condities.

Titel studie: MicroRNA-199a and microRNA-214 cluster downregulate PPARbeta during Cardiac hypertrophy

Regulatie van PPARbeta activiteit door microRNA-199a en microRNA-214 gedurende hypertrofie van de hartspiercel

DEC nummer: 2009.II.01.007

Achtergrond: Eerdere data uit deze groep hebben aangetoond dat in harten van muizen met hartfalen er een verstoring is in de energiehuishouding. Het herstellen hiervan door remming van bepaalde intracellulaire signalering in het hart, zal de onderzoekers meer inzichten geven in het bestrijden van hartfalen.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is om te onderzoeken wat de rol is van energiehuishouding in hartspiervergroting en hartfalen in geïsoleerde hartcellen.

Opzet onderzoek: Voor betere inzichten in de remmende mechanismen van intracellulaire signalering en metabolisme regulatie gedurende hartfalen, zullen geïsoleerde cellen van rattenharten geanalyseerd worden na inductie van hypertrofie.

Titel studie: Leukocyte numbers in peripheral blood

De rol van leucocyten in collaterale vaatvorming

DEC nummer: 2008.II.01.003/vervolg2

Achtergrond: Leukocyten spelen een belangrijke rol in collaterale vaatvorming. Bepalingen van aantallen leukocyten in het bloed geven dus belangrijke informatie.

Doel/hypothese: Stress als gevolg van een onbekende situatie (fixatie t.b.v. wangprik) heeft waarschijnlijk verhoogde leukocyte aantallen in het bloed tot gevolg. Door de muizen te wennen aan het fixeren zal de stress afnemen waardoor de baseline meting betrouwbaarder wordt.

Opzet onderzoek: Muizen zullen wel of niet geconditioneerd worden door het meerdere malen fixeren voorafgaand aan bloedafnames. Bepaling van het aantal leukocyten zal vervolgens het effect van deze conditionering laten zien. Aangezien leukocyten aantallen in het bloed alleen in vivo bepaald kunnen worden zijn dierexperimenten noodzakelijk

Titel studie: Inhibitie van CD26 ter bevordering van arteriogenese

DEC nummer: 2008.II.01.003

Ondanks de recente ontwikkelingen is er een groot aantal patiënten met aderverkalking dat niet voldoende kan worden geholpen. Deze patiënten hebben dus een grote behoefte aan alternatieve behandelingsmogelijkheden. Een van deze mogelijkheden is het bevorderen van de groei van collaterale vaten of natuurlijke bypasses. In het verleden werd vooral geprobeerd dit te bereiken d.m.v. het toedienen van enkele (groei-)factoren. Het remmen van de afbraak van lokaal geproduceerde factoren biedt een mogelijkheid vaatgroei te bevorderen zonder deze factoren toe te hoeven dienen. Doel van deze studie is het deze mogelijkheid verder te onderzoeken en te kijken, of er mogelijk bijwerkingen zijn op de onderliggende aderverkalking.

Titel studie: CFI en perfusie

DEC nummer: 2007.II.01.029

Kransslagaderverkalking is de belangrijkste oorzaak van sterfte in Westerse landen. In de meeste gevallen moeten vaatvernauwingen opgeheven (dotteren) of overbrugd (bypass) worden. Sommige patiënten, patiënten met een goed ontwikkeld collateraal vaatbed (natuurlijke bypasses) kunnen er echter baat bij hebben, als er geen interventie wordt doorgevoerd, omdat het collaterale vaatbed zich

anders na een interventie niet weer terug kan ontwikkelen. In dat geval leidt een herhaalde vernauwing tot ernstiger gevolgen dan wanneer er geen interventie was gedaan. Deze patiënten kunnen worden geïdentificeerd door de functie van het collaterale vaatbed d.m.v. CFI (collateral flow index) metingen te bepalen. Dit wordt in de kliniek al toegepast, maar hoewel deze techniek al meerdere jaren in gebruik is, is hij nog nooit experimenteel geëvalueerd t.o.v. van een experimentele gouden standaard. Dit is het doel van deze studie.

Titel studie: COX-2 inhibitie en arteriogenesis

Cox-2 remmers en collateraal vorming in het hart

DEC nummer: 2007.II.03.091/vervolg2

Achtergrond: Cox-2 remmers zijn geneesmiddelen die voorgeschreven worden om ontstekingen te remmen. De ontwikkeling van collaterale vaten is afhankelijk van ontstekingsreacties.

Door cox-2 remmers te geven aan varkens die gelijktijdig een vernauwing van hun kransslagaders krijgen kunnen de onderzoekers de invloed van deze middelen onderzoeken op het ontstaan van collaterale vaten.

Doel/hypothese: De hypothese is dat cox-2 remmers de ontwikkeling van collaterale vaten remt.

Opzet onderzoek: De onderzoekers gebruiken een varkensmodel waarin ze collateralen stimuleren in het hart. Het gebruik van varkens is noodzakelijk, omdat hart en bloedvaten zeer vergelijkbaar zijn met de mens, in anatomie en in vaatontwikkeling. Twee groepen dieren ondergaan collateraal stimulatie d.m.v. geleidelijke afsluiting van een van hun kransslagaders, waarbij slechts een groep cox-2 remmers krijgt.

Titel studie: Het effect van Rho-kinase remming op acute longschade

DEC nummer: 2008.II.05.044

Achtergrond: Patiënten met acute en langdurige longproblemen als gevolg van bijvoorbeeld pneumonie kampen met ademhalingsproblemen en zware longontstekingen. Ondanks voortschrijdend inzicht in de pathologie van longschade is het sterftegetal erg hoog en zijn er nog weinig therapieën beschikbaar.

Doel/hypothese: In dit onderzoek wordt bestudeerd of remming van de Rho-kinase-pathway een mogelijke therapeutische target kan zijn voor de behandeling van acute longschade.

Opzet onderzoek: Acute longschade is een complexe ziekte met vele factoren. Deze ziekte kan alleen in een proefdier onderzocht worden. Als model gebruiken de onderzoekers lipopolysaccharide (LPS)-geïnduceerde longschade. Dit geeft een ontsteking in de long. Na het induceren van de longschade proberen ze de schade te behandelen door het toedienen van een Rho-kinase inhibitor.

Titel studie: ApoE -/- fok

DEC nummer: 2007.II.10.214

Atherosclerose (verkalking van de vaatwand) is de belangrijkste doodsoorzaak in de Westerse wereld. Om de mechanismes van het ontstaan van aderverkalking te kunnen onderzoeken en begrijpen heeft men (dier)modellen nodig. Echter, dieren lijden, in tegenstelling tot de mens, onder normale omstandigheden niet aan aderverkalking en men heeft dus modellen nodig, waarin dit wel het geval is. ApoE -/- muizen ontwikkelen spontaan op een voorspelbare manier en op voorspelbare plaatsen aderverkalking en daarom is dit model geschikt om aderverkalking te kunnen onderzoeken. Verder kan men in deze muizen de invloed van bepaalde stoffen of medicijnen, die ook mensen met aderverkalking zouden kunnen gebruiken, onderzoeken en meten.

Titel studie: Graft-versus-Tumor (GvT) effecten bij de toepassing en regulatie van immuuntherapie voor de behandeling van hematologische tumoren

Ontwikkeling van effectieve en veilige immuuntherapie voor verschillende soorten kanker

DEC nummer: 2007.II.03.090/vervolg6

Kanker kan effectief worden behandeld met afweer(=immuun)cellen van een gezonde donor. Dit gaat vaak gepaard met levensbedreigende ontstekingsreacties. In muizen is aangetoond dat dit neveneffect bestreden kan worden met speciale typen regulerende cellen van muizen. Muizencellen zijn niet altijd identiek aan mensencellen. De onderzoekers willen de ontwikkeling van efficiënte en veilige immuuntherapie met cellen een grote stap dichterbij de kliniek toe brengen door regulerende cellen met afweercellen en kankercellen van menselijke oorsprong te testen. Het functioneren van het

menselijk afweersysteem en de groei van kanker zijn zo complex dat de werking van immuuntherapie niet onderzocht kan worden in 'reageerbuizen'. Daarom moeten studies in het lichaam gebeuren. Het lichaam van dieren biedt de noodzakelijke mogelijkheid om therapieën met humane cellen te testen alvorens toepassing in mensen.

Titel studie: Kan beenmergtransplantatie van beenmerg mononucleaire cellen van diabete donormuizen versneld atherosclerose induceren in niet-diabete ontvanger muizen?

Kunnen stamcellen van diabete donormuizen meer hart- en vaatziekten veroorzaken in niet-diabete ontvanger muizen?

DEC nummer: 2007.II.02.062/vervolg1

Achtergrond: Diabetes verhoogt de kans op en draagt bij aan de ontwikkeling van hart- en vaatziekten, bijvoorbeeld aderverkalking. Met stamcellen kan stabilisatie van bloedvaten bevorderd worden, maar mogelijk dragen stamcellen van mensen met diabetes juist bij aan aderverkalking.

Doel/hypothese: Stamcellen van diabete donormuizen zullen meer aderverkalking veroorzaken in niet-diabete ontvanger muizen die gevoelig zijn voor het ontwikkelen van hart- en vaatziekten.

Opzet onderzoek: Stamcellen van diabete of niet-diabete muizen zullen worden getransplanteerd naar ontvanger muizen die gevoelig zijn voor het ontwikkelen van hart- en vaatziekten. Na 21 en 28 weken zal de hoeveelheid aderverkalking in de aorta vastgesteld worden en wordt er gekeken of er een verschil is tussen de groepen dieren.

Titel studie: Pilot study NHS: feasibility chronic adjustable sling from mitral annulus to papillary muscle in the pig

Pilotstudie Nederlandse Hartstichting: Onderzoek naar de haalbaarheid en werkzaamheid van een chronische verstelbare strop vanuit de Annulus Mitralis naar de papillaire spier in het varken om zo een lekkende boezemklep te kunnen sluiten

DEC nummer: 2009.II.01.008

In de vergrijzende bevolking zal chronisch hartfalen, veroorzaakt door zuurstof gebrek van de hartspier en de daarmee samenhangende teruglekkage van de boezemklep, steeds vaker voorkomen. Na een aanvankelijk succesvolle ingreep waarbij omleidingen zijn aangelegd en de boezemklep is gerepareerd met een samensnoerende ring, kan opnieuw optredende teruglekkage van die klep bij ongeveer 30 % van de behandelde patiënten optreden en leiden tot verdere verzwakking van het hart. Dit onderdeel dierexperimenteel pilot onderzoek, gesteund door de Nederlandse hartstichting, richt zich op de haalbaarheid en de werkzaamheid van een nieuwe methode om de opnieuw lekkende boezemklep met een simpele draad door het hart nadien "bij te stellen". Dan zou een grote tweede ingreep waarbij opnieuw de hart-longmachine nodig is, vermeden kunnen worden. Eerst wordt de situatie van een falend hart nagebootst in het varken door het maken van een hartinfarct. Nadien volgt de boezemklep operatie waarbij dan opzettelijk een lekkage zal blijven bestaan. Onderzocht wordt of de voortschrijdende verwijding van het hart zal omkeren wanneer van de mogelijkheid van correctie met de hartdraad gebruik gemaakt is. Het resultaat van het onderzoek moet aangeven dat het nastellen van de hartdraad de lekkende klep laat sluiten, de hartgrootte doet verminderen en er geen schade aan de structuren van het hart ontstaan. Deze vernieuwende methode kan mogelijk leiden tot vermindering van ongerief en vermijding van grote risico's voor de oudere kwetsbare hartpatiënt met een voortschrijdend falend uitgezet hart.

Titel studie: Identification of proteins involved in antigen cross-presentation in professional APCs

Identificatie van eiwitten betrokken bij kruispresentatie door antigeen presenterende cellen

DEC nummer: 2007.II.02.046/vervolg7

Achtergrond: Schadelijke of besmette cellen in het lichaam kunnen worden gedood door CD8 T-cellen. Deze T-cellen moeten eerst geactiveerd worden, voordat ze hun taak kunnen uitvoeren. Dit proces heet kruispresentatie. Hoe kruispresentatie precies werkt wordt nog niet volledig begrepen.

Doel/hypothese: Door genen uit te schakelen wordt gekeken welke genen belangrijk zijn voor kruispresentatie. Daarnaast wordt gekeken welke genen niet langer actief zijn, als kruispresentatie wordt stopgezet.

Opzet onderzoek: Stamcellen uit muizen zullen worden behandeld, waarbij specifieke genen uitgeschakeld worden. Hierna wordt er gekeken of er nog kruispresentatie plaatsvindt. Hiernaast

wordt d.m.v. een behandeling kruispresentatie gestopt in de muis. Hierna worden de genen die aan en uit staan in deze muis vergeleken met een onbehandelde muis.

Titel studie: Bloedafname en trombocytenisolatie bij muizen

DEC nummer: 2007.II.09.194

Omdat de huidige bewaarcondities van trombocytenconcentraten in de bloedbank niet optimaal zijn, is er behoefte aan een methode die de houdbaarheid en de effectiviteit van de concentraten verbetert. Als een mechanisme achter de versnelde klaring van getransfundeerde trombocyten zit mogelijk de clustering van de GPIb receptor die wordt herkend door levermacrofagen. Om meer inzicht te krijgen in dit proces hebben de onderzoekers een in vitro test ontwikkeld waarmee ze meer inzicht hopen te krijgen in receptoren die betrokken zijn bij de binding en fagocytose van trombocyten. Deze test willen ze ook uitvoeren in een muizenopzet, om in een volgend stadium van het onderzoek in vivo experimenten te kunnen uitvoeren in muizen. Als de onderzoekers in staat zijn om trombocyten concentraten onder gekoelde omstandigheden te bewaren zonder dat dit de hemostatische functies nadelig beïnvloedt, wordt jaarlijks een aantal gevallen van bacteriële besmetting voorkomen en nemen de kosten voor het bereiden en bewaren van de concentraten sterk af.

Titel studie: Nabootsen infectiedynamiek Eimeria acervuline in een koppeltje vleeskuikens

DEC nummer: 2008.II.07.056

In dit experiment zal getracht worden de dynamiek van een Eimeria infectie in een vleeskuikenkoppel na te bootsen om vervolgens deze experimentele opzet als infectiemodel te kunnen gebruiken voor vervolgstudies met interventies, zoals bv. vaccinaties. De kwantitatieve informatie uit dit experiment kan tevens gebruikt worden in wiskundige modellen die de populatie-dynamica kunnen beschrijven/voorspellen. Met deze experimenten en modellen wordt inzicht verkregen in factoren die de populatie-dynamica van Eimeria infecties in vleeskuikens bepalen en kunnen bestrijdingsstrategieën beter getoetst worden. Eimeria infecties geven productiederving en welzijnsaantasting in de vleeskuikenhouderij en ondanks de huidige bestrijdingsmethode, namelijk door middel van medicatie van het voer, kan schade vooralsnog niet voorkomen worden.

Titel studie: De rol van p50 in circulerende en endotheel cellen op een vroeg tijdstip na arteriële occlusie

DEC nummer: 2007.II.05.121/vervolg5

Achtergrond: Arteriogenese is een belangrijk natuurlijk bypassmechanisme wanneer een afsluiting van een slagader optreedt. De rol die verschillende celsoorten spelen bij arteriogenese is nog niet compleet duidelijk en wel belangrijk voor meer inzicht in het mechanisme.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen vroeg na afsluiting van een vat de functie van een factor in de celkern in verschillende cellen (bloed en weefsel) bestuderen in muizen die deze kernfactor missen in het bloed, of juist in het weefsel. De verwachting is dat beide van belang zijn vroeg na afsluiting.

Opzet onderzoek: De onderzoekers maken muizen die de kernfactor missen in het bloed of in het weefsel. In deze muizen meten ze hoe goed ze tot arteriogenese in staat zijn, waardoor de onderzoekers meer te weten kunnen komen over de betrokken celsoorten bij arteriogenese. Voor dit onderzoek is een compleet organisme nodig, waarbij genen uitgeschakeld kunnen worden: de muis.

Titel studie: De invloed van de p50 subunit van NFkB in circulerende cellen op arteriogenese

Arteriogenese en inflammatie: De invloed van de p50 subunit van NFkB in circulerende cellen op arteriogenese

DEC nummer: 2007.II.05.121/vervolg6

Achtergrond: Wanneer een slagader verstopt raakt is het lichaam in staat omleidende vaten te laten ontwikkelen om bloeddorstomming te waarborgen: arteriogenese. Hoe bloedcellen bij dit proces een rol spelen is nog niet geheel duidelijk.

Doel/hypothese: De afwezigheid van een celkern factor in muizen leidt tot betere arteriogenese. Of dat komt doordat de bloed cellen van deze muizen anders reageren op prikkels dan de normale cellen, wordt middels deze aanvraag onderzocht. De onderzoekers verwachten meer celactivatie/- reactie bij afwezigheid van de factor.

Opzet onderzoek: Voor, en op verschillende tijdstippen (3 uur, 1, 2, 3, 4, 7 dagen) na afsluiting van één van de beenvaten willen de onderzoekers bloed afnemen bij muizen met en zonder de kernfactor.

Vervolgens bepalen zij de aantallen en activatie van bloed cellen. De muis is een ideaal model om de rol van kern factoren te bestuderen, omdat je de mogelijkheid hebt deze uit te schakelen.

Titel studie: Aorta aneurysmata in ratten

DEC nummer: 2007.II.12.231/vervolg1

Achtergrond: Een aneurysma is een slagaderverwijding. Op de plaats van de verwijding wordt de wand van het bloedvat door de groei van het aneurysma uitgerekt en wordt de wand van het bloedvat dunner. Circa 90% van de mensen waarbij een scheur van het aneurysma is opgetreden overlijdt eraan.

Doel/Hypothese: Doel van dit onderzoek is een model te ontwikkelen waarin de onderliggende mechanismen onderzocht en nieuwe behandelingen getest kunnen worden.)

Opzet onderzoek: In ratten wordt met behulp van een stofje dat lokaal in de aorta wordt ingespoten een verzwakking in de vaatwand gemaakt. In 2 weken zal zich ter plaatse een aneurysma ontwikkelen en bestaat er een model voor onderzoek naar dit ziektebeeld.

Titel studie: RTE: fact or fiction?

DEC nummer: 2007.II.03.086

Achtergrond: Bestaat er een aparte, kortlevende Recente Thymus Emigranten (RTE) populatie? In verschillende ziekten (zoals AIDS) is het aantal T cellen ernstig verstoord. Voor de ontwikkeling van behandelingen om dit te herstellen, is het belangrijk om weten wat de relatieve bijdrage is van de productie van T cellen door de thymus aan het behoud van de T cel pool.

Doel/hypothese: Doel van deze specifieke studie is het bepalen van de levensduur van een bepaalde populatie T cellen: degenen die recentelijk door de thymus geproduceerd zijn (en daarom Recente Thymus Emigranten of RTE genoemd worden).

Opzet onderzoek: De thymus van pups wordt getransplanteerd naar volwassen muizen. Op verschillende dagen na transplantatie worden de muizen opgeofferd voor analyse van hun lymfoïde organen. Op basis van een specifiek kenmerk dat T cellen geproduceerd door het transplantaat onderscheidt van muis eigen T cellen kan de levensduur van deze RTE worden bepaald.

Titel studie: Karakterisering van virale envelope eiwitten, die zijn betrokken bij reversibele aanhechting aan sialzuurreceptor determinanten

DEC nummer: 2007.II.11.219

De eerste stap van elke virusinfectie is de aanhechting aan de gastheer cel. Veel virussen, waaronder influenza, corona- en torovirussen gebruiken sialzuur als receptor. Sialzuur komt echter niet alleen voor aan het oppervlak van de beoogde gastheercellen, maar ook op andere plekken in het lichaam (onder andere in de slijmlagen, die onze luchtwegen en darmen beschermen en op oplosbare eiwitten in bloed en andere lichaamsvloeistoffen). Om irreversibele aanhechting aan dit soort “valse” receptoren te voorkomen, zijn de virusdeeltjes van influenza-, corona- en torovirussen voorzien van enzymen die sialzuurreceptoren kunnen vernietigen. Hiermee kan het virus, wanneer het op de verkeerde plek is aangehecht, zichzelf losknippen en bevrijden. De betrokken virale eiwitten zijn belangrijke targets voor ontwikkeling van antivirale middelen. Bij dit onderzoek is gebruik van rode bloedcellen als bron van sialzuur essentieel en onvermijdelijk; er zijn vooralsnog geen alternatieven voorhanden.

Titel studie: Evaluation of pharmacokinetics of targeted MRI contrast agents in mice

Evaluatie van de farmacokinetiek van MRI contrastmiddelen in de muis

DEC nummer: 2009.II.02.009

Acute hartaanvallen worden vaak veroorzaakt door scheuring van vetafzettingen in bloedvaten. MRI met gebruik van contrastmiddelen, die aan die vetafzettingen met een hoog risico op scheuren, hechten, kan een waardevol screeningsmiddel zijn voor patiënten met pijn op de borst. Voordat efficiënte toepassing van het contrastmiddel mogelijk is en ook klinisch toegepast kan worden, moet eerst informatie verkregen worden over de farmacokinetiek van het middel in een proefdiermodel. Na intraveneuze toediening van het contrastmiddel, zal op verschillende tijdstippen bij muizen bloedsamples genomen worden, waarna van deze bloedsamples de concentratie op indirecte wijze bepaald zal worden. Tevens zullen van enkele muizen de organen afgebeeld worden met MRI ten behoeve van bepaling van de farmacokinetiek.

Titel studie: De rol van een humaan RSV specifiek antilichaam in protectie tegen lagere luchtweg infecties

Bescherming tegen RSV geïnduceerde lagere luchtweg infecties door natuurlijk antilichamen geïsoleerd uit gezonde volwassenen

DEC nummer: 2007.II.07.161/vervolg3

Achtergrond: Infectie met RSV vormt vooral een probleem voor premature zuigelingen, vanwege het in ontwikkeling zijnde immuunsysteem is vaccinatie niet succesvol.

Doel/hypothese: Biedt de profylactische toediening van humane RSV specifieke antilichamen voldoende bescherming tegen RSV infecties.

Opzet onderzoek: In verband met de complexiteit van RSV infecties en de betrokkenheid van meerdere systemen voldoen in vitro experimenten niet om de hypothese te testen. De onderzoekers willen daarom muizen antilichaam toedienen 24hr voor RSV infectie. Ze willen daarna de virale load en de ontwikkeling van de immunrespons volgen.

Titel studie: Analyse van de rol van verschillende antigeen presenterende cellen gedurende RSV infecties

Wat is de bijdrage van verschillende cellen in de long bij de inductie van Respiratoir Syncytiaal Virus (RSV) specifieke afweer?

DEC nummer: 2007.II.01.011/vervolg4

Achtergrond: Infectie met RSV is een belangrijk verkoudheidsvirus bij jonge kinderen, dat bij ernstige luchtweginfecties optreedt. Doordat de risicogroep nog erg jong is, geeft de standaard methode van vaccinatie te weinig bescherming tegen RSV.

Doel/hypothese: Wat is bijdrage van de verschillende cellen in de long bij de inductie van de RSV specifieke afweer? Kunnen deze cellen ingeschakeld worden voor het induceren van een beschermende afweerreactie?

Opzet van onderzoek: De onderzoekers bestuderen de rol van de verschillende cellen in de long na een RSV infectie in muizen. De vragen zijn of alle cellen geïnfecteerd worden met RSV en hoe de afzonderlijke cellen bijdragen aan de totstandkoming van afweerreactie en hoe snel dit gaat.

Titel studie: Graft-versus-Tumor (GvT) effecten bij de toepassing en regulatie van immuuntherapie voor de behandeling van hematologische tumoren

Ontwikkeling van effectieve en veilige immuuntherapie voor verschillende soorten kanker

DEC nummer: 2007.II.03.090/vervolg7

Achtergrond: Kanker kan effectief worden behandeld met afweer(=immuun)cellen van een gezonde donor. Dit gaat vaak gepaard met levensbedreigende ontstekingsreacties. In muizen is aangetoond dat dit neveneffect bestreden kan worden met speciale typen regulerende cellen van muizen.

Doel/hypothese: Muizencellen zijn niet altijd identiek aan mensencellen. De onderzoekers willen de ontwikkeling van efficiënte en veilige immuuntherapie met cellen een grote stap dichterbij de kliniek toe brengen door regulerende cellen met afweercellen en kankercellen van menselijke oorsprong te testen.

Opzet onderzoek: Functioneren van het menselijk afweersysteem en groei van kanker zijn zo complex dat de werking van immuuntherapie niet onderzocht kan worden in 'reageerbuizen'. Daarom moeten studies in het lichaam gebeuren. Het lichaam van dieren biedt de noodzakelijke mogelijkheid om therapieën met humane cellen te testen alvorens toepassing in mensen.

(Let op: deze aanvraag is omgenummerd naar 2009.III.09.090)

Titel studie: Mechanische ventilatie bij RSV geïnfecteerde muizen: het effect van hypercapnie

Beademing bij RSV geïnfecteerde muizen: het effect van hypercapnie

DEC nummer: 2007.II.03.099/vervolg2

Achtergrond: Beademingsbehoefte door een lagere luchtweginfectie veroorzaakt door het RS-virus komt bij zuigelingen veel voor. Om longschade door de beademing op zich zoveel mogelijk te voorkomen, worden vaak lage beademingsvolumes gebruikt, welke kunnen leiden tot een hoog CO₂ (hypercapnie).

Doel/hypothese: Hypercapnie in aanwezigheid van een bacteriële longinfectie, heeft een nadelig effect op de longschade. Doel van dit onderzoek is het bestuderen van de effecten van hypercapnie op de door een virus infectie (RSV) en beademing ontstane longschade.

Opzet studie: Het onderzoeken van de afzonderlijke effecten van hypercapnie en beademing op een door het RSV veroorzaakte ontsteking, is in de kliniek niet goed mogelijk. Hierom zullen RSV geïnfecteerde muizen, met en zonder hypercapnie beademd worden. Als controle groep zullen niet beademde en niet geïnfecteerde muizen gebruikt worden.

Titel studie: The role of Smad3 inhibition after acute myocardial infarction in the mouse heart

Smad3 remming na hartinfarct in de muis

DEC nummer: 2009.II.02.010

Achtergrond: Transforming Growth Factor beta (TGFβ) speelt een belangrijke rol in het hart na een hartinfarct en is o.a. verantwoordelijk voor de progressie naar hartfalen. Smad3, een molecuul dat het TGFβ signaal doorgeeft aan de cel, vervult hierin een sleutelrol. Het remmen van Smad3 kan hierdoor een belangrijke bijdrage leveren aan het herstel van het hart na een hartinfarct en het remmen van de progressie naar hartfalen.

Doel/hypothese: Smad3 remming zal het herstel na hartinfarct verbeteren wanneer de behandeling op het juiste tijdstip na infarct wordt gegeven.

Opzet van onderzoek: Om de rol van Smad3 remming vast te stellen zullen verschillende fases moeten worden doorlopen. Eerste stap is vaststellen dat het middel inderdaad Smad3 remt. De volgende stap is de Smad3 remmer vergelijken met een al bestaand middel. Tenslotte zal worden geprobeerd om de juiste tijd voor toediening van dit middel na infarct te achterhalen, door meerdere toedieningschema's toe te passen en te kijken naar het verschil in functie van het hart na hartinfarct na 4 weken.

Titel studie: Effect of IgLC-sensitization and antigen challenge on action potential of DRG neurons

Overgevoelige zenuwen bij darmontstekingen?

DEC nummer: 2007.II.07.160/vervolg1

Achtergrond: Bij darmziekten hebben patiënten last van buikpijn en bloederige diarree. Afweercellen spelen een belangrijke rol hierbij. Er is dan sprake van een ontsteking en de afweercellen reageren overgevoelig. Vaak zijn er op de plek van ontsteking in de darmwand ook meer zenuwen te vinden.

Doel/hypothese: Het doel is te onderzoeken of stoffen uit de afweercellen een effect hebben op zenuwen die betrokken zijn bij ontsteking en pijn tijdens darmziekten. De onderzoekers verwachten dat zenuwen gevoeliger worden na blootstelling aan stoffen uit afweercellen.

Opzet onderzoek: Levende pijnzenuwen, die uit het ruggenmerg naar de darmen gaan, worden in het laboratorium overgevoelig gemaakt en veranderingen in gevoeligheid van de zenuw wordt gemeten. Naast die metingen willen de onderzoekers ook gaan bepalen welke stoffen er uit de 'overgevoelige' zenuw komen. Er zijn geen zenuwcellijnen beschikbaar die vergelijkbare karakteristieken hebben als de zenuwcellen die ze uit de muis halen.

Titel studie: Circulating cells in arteriogenesis

De rol van bloedcellen in vaatgroei

DEC nummer: 2008.II.01.003/vervolg3

Achtergrond: Recent onderzoek heeft aangetoond dat bloedcellen een belangrijke rol spelen bij vaatgroei na bijvoorbeeld een hart infarct. De kennis over deze bloedcellen in dit proces is echter zeer beperkt

Doel/hypothese: Met behulp van deze studie willen de onderzoekers meer te weten komen over deze bloedcellen en de veranderingen die ze ondergaan wanneer ze dit proces van vaatgroei stimuleren.

Opzet onderzoek: Door gebruik te maken van een muizenmodel waarin vaatgroei kan worden gestimuleerd, zullen de onderzoekers op verschillende tijdstippen bloed afnemen om onderzoek te doen aan deze bloedcellen. Helaas is er voor dit ingewikkelde proces nog geen goed lab model wat het gebruik van proefdieren noodzakelijk maakt.

Titel studie: Bot Tissue Engineering

DEC nummer: 2007.II.03.084/vervolg3

Achtergrond: Deze aanvraag heeft betrekking op "Bot Tissue Engineering" in vivo. Hieronder wordt verstaan het kweken van botweefsel met stamcellen in en op een biomateriaal, dat vervolgens gebruikt kan worden voor transplantatie doeleinden.

Doel/hypothese: Als de stamcellen onder klinisch toelaatbare condities gekweekt kunnen worden, die een verhoogde botvormende capaciteit hebben, kan een stamceltherapie ontwikkeld worden voor de behandeling van bot gerelateerde ziektes, en gebruikt worden om grote botdefecten te repareren.

Opzet onderzoek: Uit beenmerg en vetweefsel worden stamcellen geïsoleerd en in kweekflessen gekweekt. De gekweekte stamcellen worden uitgezaaid op een biologisch dragermateriaal om hun botvormende capaciteit te testen. Selectie van de stamcellen met de beste botvormende capaciteit gebeurt in muizen, omdat daadwerkelijke botvorming uitsluitend in vivo plaatsvindt.

Titel studie: Study on effects of spatial separation and vaccination on transmission of S.suis serotype 9

Studie naar de effecten van ruimtelijke scheiding en vaccinatie op de overdracht van de bacterie S.suis serotype 9 tussen biggen

DEC nummer: 2008.II.08.072

Achtergrond: Op varkensbedrijven sterven jaarlijks veel biggen aan een infectie met de bacterie streptococcus suis serotype 9. Ook worden er om deze infectie te voorkomen en te bestrijden veel antibiotica gebruikt. Andere maatregelen dan antibioticabehandeling is dan ook gewenst.

Doel/hypothese: In deze studie wordt onderzocht of vaccinatie en het ruimtelijk scheiden van dieren de overdracht van de bacterie S.suis serotype 9 tussen biggen vertraagd of voorkomt.

Opzet onderzoek: Gegarandeerd S.suis vrije, via keizersnede en zonder biest opgefokte biggen worden in gevaccineerde of ongevaccineerde paartjes gehuisvest. Een lid van elk paartje wordt in de neus geïnfecteerd met S.suis. In speekselmonsters en monsters van amandelschraapsels van besmette en contact dieren wordt gekeken of en in welke mate S.suis voorkomt.

Titel studie: De NK cell respons na PVM infectie

Invasie van NK cellen in de longen na luchtweg infecties

DEC nummer: 2007.II.11.218/vervolg3

Achtergrond: Natural killer (NK) cellen zijn belangrijk voor het vernietigen van virussen. In een eerder onderzoek hebben we gezien dat NK cellen vertraagd in de longen van PVM (pneumonia virus of mice) opkomen in vergelijking met influenza geïnfecteerde muizen.

Doel/hypothese: De invasie van NK cellen in de longen wordt specifiek geremd na infectie met PVM (pneumonia virus of mice).

Opzet onderzoek: De onderzoekers willen muizen infecteren met een hoge dosis PVM, een eerder gebruikte (lagere) dosis PVM en met influenza. Vervolgens willen ze de invasie van NK cellen in de longen meten om uit te sluiten dat een vertraagde NK cel invasie in de longen van PVM geïnfecteerde muizen alleen maar komt, omdat de onderzoekers een lage dosis gebruiken.

Titel studie: Hoe is de CD4 helper T cell respons na PVM infectie

Hoe werkt de afweer na een PVM (pneumonia virus of mice) infectie in muizen?

DEC nummer: 2007.II.11.218/vervolg4

Achtergrond: Na een infectie speelt de afweer een belangrijke rol in het genezingsproces, maar het kan ook zorgen voor een ernstiger ziektebeeld. Onderzocht wordt of de afweer na een PVM (pneumonia virus of mice) infectie in muizen een ernstiger ziektebeeld veroorzaakt geïnfecteerde muizen.

Doel/hypothese: De afweer speelt een belangrijke rol in de ernst van het ziektebeeld in PVM

Opzet onderzoek: De onderzoekers willen gaan kijken hoe de afweer is na een PVM infectie in muizen, door op dag 14 na infectie in detail te gaan kijken naar de afweer.

Titel studie: Kan een RSV infectie beschermend werken voor een PVM infectie in muizen

Zijn muizen geïnfecteerd met RSV (respiratoir syncytial virus) én PVM (pneumonia virus of mice) minder ziek dan PVM geïnfecteerde muizen?

DEC nummer: 2007.II.11.218/vervolg5

Achtergrond: RSV is een humaan longvirus waarvan muizen nauwelijks ziek worden, omdat ze een goede afweer hebben tegen het virus. PVM is de muis-variant van RSV. Het virus heeft zich aangepast aan de afweer van de muis, waardoor het minder goed wordt opgeruimd, maar waardoor muizen wel ziek worden.

Doel/hypothese: De onderzoekers denken dat de goede RSV-afweer ervoor zorgt dat muizen minder ziek worden als ze geïnfecteerd zijn met RSV én PVM, dan na infectie met alleen PVM.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers zullen de muizen infecteren met RSV en PVM, of met PVM of RSV alleen. Vervolgens gaan ze observeren of een infectie met RSV én PVM beschermend werkt ten opzichte van alleen een PVM infectie.

Titel studie: NK cell memory formation and specificity during infection in vivo

De rol van NK (natural killer) cellen tijdens luchtweg infecties

DEC nummer: 2007.II.02.048/vervolg3

Achtergrond: NK cellen maken deel uit van de afweer en zijn belangrijk voor het opruimen van virussen na een infectie. Op welke manier ze een bepaald soort virus kunnen herkennen is nog grotendeels onduidelijk. Meer inzicht hierin zal leiden tot betere behandeling van luchtweginfecties.

Doel/hypothese: De hypothese is dat NK cellen in de longen tijdens een virale infectie alleen het virus zullen opruimen dat op dat moment aanwezig is.

Opzet van het onderzoek: De onderzoekers willen muizen infecteren met influenza en op het moment dat NK cellen in de longen zijn, willen ze kijken hoe goed ze virus kunnen opruimen. Hiervoor willen ze twee soorten cellen in de muis brengen die aan de buitenkant lijken op twee verschillende soorten influenza stammen. Vervolgens gaan de onderzoekers kijken hoe goed ze vernietigd worden.

Titel studie: The role of FcR g-chain ITAM independent signaling in antigen presentation

Verbetering van de antistoftherapie bij kankerpatiënten

DEC nummer: 2008.II.10.087/vervolg1

Antistoftherapie is een nieuwe behandelingsmethode voor kankerpatiënten, en het is belangrijk meer te weten over de werkingsmechanismen van antistoffen. Antistoffen binden aan Fc receptoren; zonder Fc receptoren werkt antistoftherapie niet in de muis.

Fc receptoren (FcR) geven signalen door in de cel via een zogenaamde gamma (g)-keten. Om technische redenen, kon tot nu toe niet naar het belang van g-keten gestuurde signalen worden gekeken. Echter, nu hebben de onderzoekers een nieuw muismodel ontwikkeld (NOTAM muis), waarin dit soort onderzoek mogelijk is. In deze aanvraag willen zij de g-keten onafhankelijke FcR signalen en functies bestuderen met behulp van de NOTAM muis.

Deze kennis zal bijdragen aan het begrip van antistof therapie bij kankerpatiënten, en kan in de toekomst leiden tot verbetering van bestaande therapieën.

Titel studie: Phenotype of CD8 T-cell responses primed by other than dendritic cells

Karakteristieken van CD8 T-cellen die op onconventionele manier geactiveerd worden

DEC nummer: 2007.II.02.046/vervolg8

Achtergrond: Schadelijke of geïnfecteerde cellen in het lichaam kunnen door CD8 T-cellen worden gedood. Deze T-cellen moeten eerst geactiveerd worden, voordat ze hun taak kunnen uitvoeren. Dit proces gebeurt vaak door een bepaald cel-type, de zogenoemde dendritische cel.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen zien of CD8 T-cellen, die door andere dan dendritische cellen geactiveerd worden, volledig functioneren.

Opzet onderzoek: De onderzoekers gebruiken muizen die een defect op het niveau van de dendritische cel vertonen, waardoor deze geen CD8 T cellen meer kunnen activeren. De afweer reactie die in deze muizen opgewekt wordt, wordt door de onderzoeksgroep nader gekarakteriseerd.

Titel studie: Role mast cell-derived Amphiregulin in the induction of colitis

Belang van samenspraak tussen mestcellen en T cellen in het verhinderen van auto-immuun-geïnduceerde darmontsteking

DEC nummer: 2008.II.03.025/vervolg3

Achtergrond: Deze onderzoeksgroep heeft ontdekt dat de door haar geïdentificeerde groeifactor (amphiregulin/ AREG) een belangrijke rol speelt in de regulatie van het afweersysteem. Deze regulatie is van belang om auto-immuunziekten te voorkomen.

Doel/hypothese: De onderzoekers argumenteren dat door mestcellen uitgescheiden AREG een belangrijke rol speelt in de communicatie tussen enerzijds effectorcellen, die in muizen een vorm van darmontsteking veroorzaken, en anderzijds regulerende cellen, die deze ontsteking kunnen remmen.

Opzet onderzoek: De onderzoekers willen effectorcellen, die darmontsteking veroorzaken, in muizen spuiten die met verschillende soorten mestcellen (wel of niet AREG-producerend) getransplanteerd zijn, en bekijken of dit invloed heeft op het ontstaan van darmontsteking.

Titel studie: Regulatie van FOXO transcriptie factoren door post-translationele modificaties

DEC nummer: 2009.II.02.011

Forkhead box O (FOXO) transcriptie factoren zijn betrokken bij diverse cellulaire processen (met name: cel cyclus regulatie, apoptose regulatie, cel metabolisme (vnl. glucose) regulatie en controle van cellulaire oxidatieve stress). Regulatie van deze processen door FOXO leidt tot tumorsuppressie en veranderingen in levensduur van organismen. Regulatie van FOXO vindt primair plaats door middel van post-translationele modificaties (PTMs). Hiervan hebben deze onderzoeksgroep en anderen er een aantal geïdentificeerd te weten fosforylering, acetylering, ubiquitinering, methylering, parylering, sumo-ylering, hydroxylering en waarschijnlijk nog andere. Om het belang van al deze PTMs in vivo te bestuderen wordt gebruik gemaakt van PTM specifieke antilichamen. De bekendste hiervan zijn de zogenaamde fosfor-specifieke antilichamen welke specifiek gefosforyleerde aminozuur residuen kunnen herkennen. Dit soort antilichamen wordt momenteel op grote schaal gebruikt door de wetenschappelijke gemeenschap. Met behulp van de 'in house' peptide synthese faciliteit synthetiseren de onderzoekers PTM gemodificeerde peptiden op basis van onze eerdere identificaties van PTMs d.m.v. massaspectrometrie. Deze peptiden worden gebruikt om antilichamen te genereren in konijnen om de betreffende PTMs verder te bestuderen in vivo.

Titel studie: Role of nNOS derived nitric oxide in the onset of hyperfiltration in diabetes

De bijdrage van stikstof oxide aan de verhoogde filtratie in de nier in een vroeg stadium van diabetes

DEC nummer: 2009.II.02.012

Diabetes patiënten krijgen vaak schade in de nier, en deze zogenaamde diabetische nefropathie is de meest voorkomende oorzaak van terminaal nierfalen en het initiëren van nierfunctievervangende therapie. Men weet echter niet precies waarom het risico op nierfalen zo hoog is.

Met de hier voorgestelde studies wordt met name onderzocht wat fout gaat in de doorbloeding van de nier in een vroeg stadium van diabetes en de rol van stikstof oxide hierin.

Om nieuwe interventies voor diabetes patiënten te ontwikkelen is het nodig om onderzoek te doen naar de fysiologie van de nier in vivo. M.b.v. dierproeven onderzoeken ze zowel de nierfunctie als de

productie van stikstof oxide in diabeten ratten en daarmee hopen de onderzoekers de onderliggende mechanismen bloot te leggen.

Titel studie: in vitro screening of anti-tick vaccines

Ontwikkeling van een laboratoriumtest voor het screenen van anti-teek vaccine kandidaten

DEC nummer: 2009.II.03.013

Achtergrond: Voor de bestrijding van teken is men momenteel aangewezen op pesticiden, maar vaccins vormen een alternatief. Om verschillende vaccin kandidaten te kunnen evalueren kan een kunstmatig voedingssysteem waarbij teken gevoed worden met bloed van gevaccineerde dieren uitkomst bieden.

Doel/hypothese: De evaluatie van een kunstmatige voedingsmethode voor het screenen van anti-teek vaccine kandidaten.

Opzet onderzoek: Vier runderen worden gevaccineerd met verschillende eiwitten waarvan het vaccinatiepotentieel tegen teken al onderzocht is. Het serum van een niet-gevaccineerd rund wordt vervolgens vervangen door (combinaties van) serum van deze runderen wat via kunstmatige voeding aan teken wordt gegeven. Het effect hiervan op de teken wordt vervolgens bepaald.

Titel studie: De immuunrespons tegen lipiden in zoogdiersoorten

DEC nummer: 2007.II.06.152/vervolg1

Achtergrond: Tot op heden is er voor mens noch dier een vaccin voorhanden dat bescherming induceert tegen tuberculose. Vaccinatie gebeurt klassiek met gedode of verzwakte bacteriën of meer of minder gezuiverde eiwit extracten. Vaccinatie met lipiden voegt een nieuwe dimensie toe.

Immunisatie van dieren met behulp van lipid antigenen leidt tot bescherming tegen tuberculose.

Doel/hypothese: Doel is het voorkomen en de aard van CD1 moleculen betrokken in het tot stand komen van die bescherming te onderzoeken op cellen geïsoleerd uit bloed.

Opzet onderzoek: In het onderhavige onderzoek kan volstaan worden met het gebruik van bloedcellen van met name runderen en andere diersoorten die langs natuurlijke, weg door mycobacteriën geïnfecteerd kunnen worden of geïnfecteerd zijn en tengevolge hiervan ziek kunnen worden. Er is dus geen sprake van experimentele infectie.

Titel studie: Analyse van regulatiemechanismen van antigeenpresentatie en exosoom secretie en van de immunologische impact van regulatie met behulp van in vitro modelsystemen

Oppervlakte-eiwit uitwisseling tussen afweercellen: Analyse van het mechanisme en de biologische relevantie

DEC nummer: 2007.II.02.064/vervolg1

Achtergrond: Voor een goed gereguleerde afweerreactie is communicatie tussen verschillende typen afweercellen essentieel. Oppervlakte-eiwitten spelen daarbij een belangrijke rol. Deze eiwitten kunnen tussen cellen uitwisselen middels exosomen (kleine blaasjes).

Doel/hypothese: De studie richt zich op het ophelderen van de rol en het mechanisme van oppervlakte-eiwit uitwisseling tussen afweercellen. De resultaten zullen leiden tot een beter inzicht in de communicatie tussen afweercellen en bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe therapieën.

Opzet onderzoek: Voor de studie van oppervlakte-eiwit uitwisseling hebben we in vitro modelsystemen ontwikkeld. In deze modelsystemen wordt de interactie tussen verschillende afweercellen bestudeerd. De muizen die aangevraagd worden in deze studie zijn nodig als celdonor voor deze in vitro modelsystemen.

Titel studie: Effecten op lipide waarden en mate van atherosclerose van de combinatietherapie van atorvastatine en de oplosbare voedingsvezel beta-glucan

Effectiviteit en veiligheid van de gecombineerde inname van beta-glucan en atorvastatine in een muismodel voor lipide metabolisme

DEC nummer: 2009.II.03.014

Achtergrond: Toevoeging van de oplosbare vezel beta-glucan aan statine therapie kan leiden tot additieve cholesterol verlagende effecten. Echter, het is mogelijk dat beta-glucan aan de statine bindt wat leidt tot een lagere biologische beschikbaarheid en hierdoor een verminderde werking.

Doel/hypothese: Het bestuderen van de effecten op lipiden concentraties (totaal-, LDL-, HDL-cholesterol en triglycerides) en de ontwikkeling van atherosclerose van de gecombineerde inname van atorvastatine en beta-glucan in LDL-receptor deficiënte muizen.

Opzet onderzoek: Muizen worden in 8 groepen verdeeld met verschillende doseringen statine, al dan niet met beta-glucanen. Wekelijks worden lipiden waarden en inflammatoire/immunologische markers bepaald. Na 16 weken wordt de grootte en ernst van de atherosclerotische lesies gemeten. Het meten van lesies is invasief en kan daarom niet in mensen gedaan worden.

Titel studie: GSK-3beta blockade to enhance renal regeneration

Remmen van het enzym GSK-3beta om nierherstel te bevorderen

DEC nummer: 2009.II.03.015

Achtergrond: Acute nierschade komt veel voor en een aanzienlijk deel van deze patiënten overlijdt. Er is nog geen therapie beschikbaar. Nieuwe inzichten in de mechanismen van het zelfherstellend vermogen van de nier bieden nieuwe therapeutische aangrijpingspunten.

Hypothese: remming van een bepaald enzym leidt tot toegenomen celdeling tijdens nierherstel en daarmee tot versneld herstel na nierschade.

Doel: Een medicijn ontwikkelen dat dit enzym remt, om daarmee herstel na nierschade te bevorderen.

Opzet onderzoek: Eerst zal een veelgebruikt model voor acute nierschade worden geoptimaliseerd.

Daarna zullen verschillende remmers van het enzym worden getest en geoptimaliseerd qua dosering.

Vervolgens zal worden gekeken of deze remmers veilig herstel na acute nierschade kunnen stimuleren. Tenslotte wordt onderzocht hoe lang de behandeling moet plaatsvinden.

Titel studie: Assessment of myocardial viability with magnetic resonance imaging techniques

Het verkrijgen van kennis omtrent de levensvatbaarheid van de hartspier na ischemie m.b.v. NMR spectroscopie (MRS) en imaging (MRI)

DEC nummer: 2007.II.08.169/vervolg1

Achtergrond: Bij de behandeling van een hartinfarct is het belangrijk om te weten hoeveel weefsel er nog te redden valt met een ingreep. Dit wordt vaak onderzocht met MRI met contrastmiddel maar door oedeemvorming kan deze meting beïnvloed worden en tot een verkeerde uitslag leiden.

Doel: Het ontwikkelen van een nieuwe MRI techniek die niet gevoelig is voor verstoringen door oedeemvorming.

Hypothese: Een combinatie van natrium MRI en conventionele MRI met contrastmiddel kan een betere indicatie geven van dood en levensvatbaar weefsel.

Opzet onderzoek: Het effect van oedeemvorming op conventionele MRI met contrastmiddelen en op natrium MRI metingen van intra- en extracellulair natrium zal worden onderzocht in geïsoleerde harten met verschillende mate van oedeem.

Titel studie: Hemodynamisch effect van lange spiraal ePTFE prothese op intimaformatie bij AVFistel

Nieuwe therapieën ter preventie van stenosevorming in de arterioveneuze vaattoegang door hemodialyse

DEC nummer: 2007.II.04.115

Littekenvorming bij de aansluiting van prothese met de ader en slagader is meestal een reden van insufficiënte werking of vroegtijdige afsluiting van de shunt. Er wordt nog steeds nagedacht over de methodes en materialen om deze littekenvorming tegen te gaan. Door het nabootsen van zo natuurlijk mogelijke bloedstroom in de prothese kan de littekenvorming (intimahyperplasie) gereduceerd worden. Met dit diermodel wordt getracht de effecten van een lange hemodialyse prothese en intimahyperplasie te onderzoeken. Bij voordelige resultaten kan de prothese in de humane setting geprobeerd worden.

Titel studie: Diffusie gewogen beeldvorming met achtergrond suppressie (DWIBS) na ischemie-reperfusie schade van het hart: in vivo bepaling van 'area at risk'

Een nieuwe scan voor het zien van een infarct

DEC nummer: 2009.II.03.017

Wanneer de effectiviteit van een nieuw middel getest wordt na een hartinfarct, moet men de grootte van het bedreigde gebied waarin het infarct optreedt nauwkeurig kunnen bepalen. DWIBS is een nieuwe soort MRI techniek, waarbij dat gebied nauwkeurig bepaald kan worden. Dit onderzoek zal de nieuwe techniek voor het eerst toepassen op een hart met een infarct. Het zal aantonen in hoeverre de DWIBS techniek overeenkomt met de werkelijkheid. De verwachting is dat deze techniek het bedreigde gebied nauwkeurig kan bepalen. Voor dit onderzoek gebruiken we varkens die een

hartinfarct ondergaan, om de menselijke situatie zo goed mogelijk te benaderen. Helaas kunnen de onderzoekers geen alternatieven gebruiken, zoals celkweken, omdat die niet te visualiseren zijn in een MRI scan en niet de menselijke situatie nabootsen.

Titel studie: rol van EDA gemedieerde signaalweg activatie in circulerende cellen tijdens remodeling van hart na myocard infarct

Rol van ontstekings eiwit EDA op witte bloedcellen en -plaatjes na een hartaanval

DEC nummer: 2009.II.03.018

Achtergrond: Na een hartaanval komen eiwitten vrij die een ontsteking bevorderen, waaronder EDA. Hierdoor wordt het herstel van het hart nadelig beïnvloed, doordat deze ontstekings eiwitten mogelijk witte bloedcellen en -plaatjes activeren.

Doel/hypothese: Dit onderzoek gaat na hoe het proces van bloedcelactivatie verloopt na een hartaanval in muizen die EDA missen. De verwachting is dat circulerende cellen minder geactiveerd zijn in muizen die geen EDA aanmaken.

Opzet onderzoek: Voor dit onderzoek gebruiken we muizen die EDA wel en muizen die EDA niet aanmaken. Zodoende kunnen we het effect van EDA eenduidig onderzoeken. Helaas kunnen we geen alternatieven gebruiken, zoals celkweken, omdat het anders onvolledige en onbetrouwbare informatie geeft. Hartcellen en bloedcellen beïnvloeden namelijk elkaar na een hartaanval.

Titel studie: rol van TLR2 gemedieerde signaalweg activatie in circulerende cellen tijdens ischemie-reperfusie van het hart

Rol van ontstekings eiwit TLR2 op witte bloedcellen en -plaatjes na een hartaanval

DEC nummer: 2009.II.03.019

Achtergrond: Tijdens de behandeling van een hartaanval worden witte bloedcellen en -plaatjes geactiveerd. Hierdoor gaan er tijdelijk meer hartspiercellen dood. De onderzoekers hebben gezien dat wanneer het ontstekings eiwit TLR2 ontbreekt op bloedcellen, het infarct kleiner wordt.

Doel/hypothese: Dit onderzoek gaat na hoe het TLR2-afhankelijke proces in bloedcellen verloopt na een hartaanval. De verwachting is dat het ontbreken van TLR2 op bloedcellen tot minder geactiveerde cellen leidt.

Opzet onderzoek: Voor dit onderzoek gebruiken de onderzoekers muizen die TLR2 wel en muizen die TLR2 niet aanmaken. Zodoende kunnen ze het effect van TLR2 eenduidig onderzoeken. Helaas kunnen ze geen alternatieven gebruiken, zoals celkweken, omdat het anders onvolledige en onbetrouwbare informatie geeft. Hartcellen en bloedcellen beïnvloeden namelijk elkaar na een hartaanval.

Titel studie: Hemodynamisch effect van lange spiraal ePTFE prothese op intimaformatie bij AVFistel

Nieuwe therapieën ter preventie van stenosevorming in de arterioveneuze vaattoegang door hemodialyse

DEC nummer: 2007.II.04.115

Littekenvorming bij de aansluiting van prothese met de ader en slagader is meestal een reden van insufficiënte werking of vroegtijdige afsluiting van de shunt. Er wordt nog steeds nagedacht over de methodes en materialen om deze littekenvorming tegen te gaan. Door het nabootsen van zo natuurlijk mogelijke bloedstroom in de prothese kan de littekenvorming (intimahyperplasie) gereduceerd worden. Met dit dierenmodel wordt getracht de effecten van een lange hemodialyse prothese en intimahyperplasie te onderzoeken. Bij voordelige resultaten kan de prothese in de humane setting geprobeerd worden.

Titel studie: Transfer of diabetogenic T-cells into RAG-/- miceII. BrdU labelling

Transfer van diabetogene cellen in RAG-/- muizen

DEC nummer: 2007.II.02.046/vervolg9

Type I diabetes is een ziekte, veroorzaakt door afbraak van de insuline producerende betacellen in de pancreas. Een van de gendeficiënte muizenstammen van deze onderzoeksgroep blijkt na bestraling een latente vorm van diabetes te ontwikkelen. Deze muizenstam mist een aantal enzymen dat nodig is om eiwitten in een cel te fragmenteren. Dit is belangrijk in geval van infectie, want het stelt de CD8 T cellen van het afweersysteem in staat de infectie te herkennen. Dit proces lijkt verkeerd te verlopen in bovengenoemde muizenstam. Om hiervan zeker te zijn, en alle andere invloeden uit te schakelen, willen de onderzoekers CD8 cellen, die tegen de betacellen van de pancreas reageren in muizen die

geen eigen afweersysteem hebben, inspuiten. De onderzoekers verwachten dat de alvleesklier van de muizen die gendeficiënt zijn na toediening van de T cellen aangevallen wordt.

Titel studie: Can injection of bone marrow mononuclear cells from diabetic mice induce accelerated atherosclerosis in non-diabetic recipient mice?

Kunnen geïnjecteerde beenmergcellen van diabete donormuizen meer hart- en vaatziekten veroorzaken in niet-diabete ontvanger muizen?

DEC nummer: 2007.II.02.062/vervolg2

Achtergrond: Diabetes verhoogt de kans op en draagt bij aan de ontwikkeling van hart- en vaatziekten, bijvoorbeeld slagaderverkalking. Met beenmergcellen kan herstel van bloedvaten bevorderd worden, maar mogelijk dragen stamcellen van mensen met diabetes juist bij aan slagaderverkalking.

Doel/hypothese: Injectie van beenmergcellen van diabete donormuizen zullen meer slagaderverkalking veroorzaken in niet-diabete ontvanger muizen die gevoelig zijn voor het ontwikkelen van hart- en vaatziekten.

Opzet onderzoek: Beenmergcellen van diabete of niet-diabete donormuizen zullen worden geïnjecteerd in ontvanger muizen die gevoelig zijn voor het krijgen van slagaderverkalking. Na 16, 21 en 27 weken zal de hoeveelheid plaque in de aorta vastgesteld worden. Bovendien wordt gekeken naar hoeveel beenmerg-afkomstige cellen in de plaque aanwezig zijn.

Titel studie: Arrhythmogenic and second messenger pathways in mice overexpressing an active form of calcineurin

Onderzoek naar het ontstaan en de regulatie van hartritmestoornissen

DEC nummer: 2007.II.02.053/vervolg2

Alhoewel hartfalen per definitie een syndroom is waarbij de pompfunctie van het hart is verminderd, is plotse dood door hartritmestoornissen een belangrijke doodsoorzaak bij deze patiënten. Bij hartfalen spelen gecombineerde veranderingen in de structurele, contractiele en elektrische eigenschappen waarschijnlijk een belangrijke rol. Welke veranderingen belangrijk zijn voor het ontstaan voor hartritmestoornissen en welke moleculaire mechanismen dit reguleren is echter onbekend.

Deze studie maakt gebruik van een genetisch gemanipuleerde muis, waarin een verandering in een van de belangrijke moleculaire signaalroutes leidt tot hartfalen en ritmestoornissen. Dit gedefinieerde model kan ons inzicht verschaffen in de kritische veranderingen in het hart die leiden tot hartritmestoornissen.

Titel studie: fok GG2580

Fok van muismodel ter bestudering van moleculaire en cellulaire processen die gepaard gaan met hartritmestoornissen

DEC nummer: 2007.II.02.053/fok

Achtergrond: Toegenomen belasting van het hart leidt tot remodelering. Deze remodelering bestaat uit veranderingen in 3 processen, te weten contractieel, structureel en elektrisch. Alhoewel deze aanpassingen initieel een adaptief karakter hebben, kunnen deze contractiele en structurele aanpassingen uiteindelijk mogelijk tot hartfalen leiden. De elektrische veranderingen echter leiden al vanaf de eerste stadia van aanpassing tot een verhoogde kans op hartritmestoornissen. Hierdoor wordt de helft van de mortaliteit van patiënten, zelfs in vroege stadia van hartfalen bepaald door plotse aritmogene dood. Het is echter onduidelijk waarom sommige harten zeer aritmogeen zijn, terwijl harten in vrijwel dezelfde pathofysiologische staat elektrisch stabiel zijn. De moleculaire en cellulaire basis voor ventriculaire aritmogene remodelering bij hartfalen is een van de belangrijkste thema's van de afdeling Medische Fysiologie.

Opzet onderzoek: In deze studie zullen de onderzoekers gebruik maken van een muismodel met cardiale overexpressie van een geactiveerde vorm van het fosfatase calcineurine. Dit resulteert in hypertrofie en hartfalen vanaf 4 weken na de geboorte (Molkentin et al. Cell 1998). Deze harten zijn vatbaar voor ventriculaire ritmestoornissen, en vormen als zodanig een zeer relevant model voor het bestuderen van moleculaire en cellulaire processen die het substraat vormen voor hartritmestoornissen.

Titel studie: Optimalisatie van Tat-peptiden toediening

Opzetten van in vivo toediening van tat-periplakin

DEC nummer: 2009.II.03.021

Tumoren kunnen tegenwoordig bestreden worden door het afweersysteem van de patient in te schakelen tegen de tumor. Dit kan onder andere gedaan worden door zgn antilichamen toe te dienen. Door een bepaalde stof (tat-periplakin) kunnen de onderzoekers een klein specifiek deel van het afweersysteem blokkeren. Ze willen deze stof toedienen aan muizen tijdens een behandeling met antilichamen. Dan weten ze hoe belangrijk dat deel van de afweer is tijdens antilichaam behandeling. De onderzoekers gaan muizen inspuiten met de stof om te kijken waar het terecht komt en hoelang het daar blijft. Dit is voorbereidend werk op proeven waarmee ze willen bekijken wat het effect is van de stof tijdens antilichaam behandeling. Deze mechanismen zijn zo complex dat ze alleen in dieren als geheel bestudeerd kunnen worden.

Titel studie: invariante Natural Killer T cellen in PVM geïnfecteerde muizen

Invariante Natural Killer T cellen in pneumovirus geïnfecteerde muizen

DEC nummer: 2007.II.11.218/vervolg6

Het respiratoir syncytieel virus (RSV) is de belangrijkste oorzaak voor intensive care opname van baby's. Deze patientjes zijn zo ziek, omdat hun afweer te heftig reageert op het virus. Bepaalde afweer cellen, iNKT cellen, kunnen hiervoor van belang zijn.

Doel/hypothese: Doel is te onderzoeken of iNKT cellen naar de longen van met pneumovirus, een naaste verwant van RSV, geïnfecteerde muizen gaan.

Opzet onderzoek: Muizen worden onder narcose met pneumovirus of griepvirus besmet door het virus op de neus te laten druppelen. Op verschillende tijdstippen na infectie (6 uur, 2 dagen, 4 dagen) worden de muizen opgeofferd en worden verschillende organen verwijderd. Deze organen worden onderzocht voor de aanwezigheid van afweer cellen.

Titel studie: The immune modulating effect of a prebiotic oligosaccharide mixture on immune parameters during RSV infection in a c57bl/6 mouse model

Studie naar het effect van oligosacchariden (suikers) op immuniteit getest in infectie modellen in de muis

DEC nummer: 2008.II.08.070/vervolg2

In moedermelk zijn naast voedingsstoffen ook componenten aanwezig die de immuniteit van de zuigeling verhogen. Naast antilichamen die direct micro-organismen kunnen neutraliseren zijn er suikergroepen aanwezig die een verhogend effect kunnen geven van de response van T lymfocyten (witte bloedcellen die een belangrijke rol spelen bij het onder controle brengen van virale infecties en ook een rol spelen bij het ontwikkelen van allergieën). Hoe deze suikergroepen precies werken en welk onderdeel van de immuunresponse wordt beïnvloed, is onduidelijk. Bovendien is niet duidelijk welke suikers in moedermelk precies welke functie hebben. In dit onderzoek willen de onderzoekers het werkingsmechanisme van verschillende suikergroepen bestuderen in een viraal infectie model in muizen. Het uiteindelijke doel is een zuigelingenvoeding te ontwikkelen die meer lijkt op moedermelk en die helpt een goede afweer te ontwikkelen tegen virale infecties en bovendien voorkomt dat er allergieën worden ontwikkeld.

Titel studie: Hsp70 peptide immunization + nasal peptide therapy

Het voorkomen of onderdrukken van ontstekingsziekten via stress eiwit behandeling.

DEC nummer: 2009.II.03.023

Eerdere onderzoeken hebben aangetoond dat stress eiwitten getest in proefdiermodellen de experimenteel opgewekte ontstekingsziekten (bv reumatoïde artritis in muis) kunnen onderdrukken door de activatie van specifieke beschermende immuun cellen.

De onderzoekers willen het mechanisme en de rol van de beschermende cellen die betrokken zijn bij het beïnvloeden van het ziekteproces bestuderen. Daarnaast willen zij de behandeling optimaliseren door specifieke delen van stress eiwitten te testen en de immunologische effecten na immunisatie met verschillende stress eiwit fragmenten en het effect van deze fragmenten op de ontstekingsziekte artritis onderzoeken. De optimale route van behandeling wordt bestudeerd in het muis reumatoïde artritis proefdiermodel.

Vergadering 15 april 2009

Titel studie: Analysis of MAPKK (MEK1) regulation of PPARalpha transcriptional involvement in physiological hypertrophy

Regulatie van PPARalpha activiteit door mitogen-activated protein kinase kinase1 (MEK1) in fysiologische hypertrofie van de hartspiercel

DEC nummer: 2009.II.03.024

Achtergrond: Eerdere studies tonen dat intracellulaire signalering in harten van muizen die rennen, er een vergroting van hartspieren plaatsvindt. Deze sport geïnduceerde groei van de hartspier leidt niet tot hartfalen, in tegenstelling tot chronische hoge bloeddruk die wel tot hartfalen leidt.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is om te onderzoeken wat de rol is van intracellulaire signalering en energie huishouding gedurende fysiologische (sport) hartspiervergroting. Het begrijpen van dit proces is van maatschappelijk belang voor het bestrijden van hartfalen.

Opzet onderzoek: Voor betere inzichten in het remmende mechanisme van intracellulaire signalering en metabolisme regulatie gedurende fysiologische (sport) hypertrofie, zullen muizen onderworpen worden aan vrijwillig kooi-wiel rennen voor een duur van 2 weken. Helaas is tot op heden geen cellijn bekend die hartspiergroei kan nabootsen.

Titel studie: Identification of changes in surface-expressed proteins in diabetes vascular endothelium and endothelial progenitor cells, a follow-up

Identificatie van veranderingen in expressie van opperolakte eiwitten in de vasculaire endotheellaag en endotheelvoorlopercellen bij diabete muizen

DEC nummer: 2008.II.03.021/vervolg1

Achtergrond: Diabetes is een chronische ziekte, die wereldwijd voorkomt bij meer dan 170 miljoen mensen. Diabetici hebben ongeveer 4 keer zoveel kans op cardiovasculaire complicaties, onder meer door een verslechterde endotheelfunctie. Endotheelvoorlopercellen zijn van belang voor het behoud. Oppervlakte eiwitten spelen een rol in de interactie tussen endotheelvoorlopercellen en beschadigd endotheel.

Hypothese: bij diabetici is de expressie van deze eiwitten zodanig veranderd dat deze interactie niet meer efficiënt plaats heeft en endotheel slechter hersteld wordt.

Opzet onderzoek: In dit experiment zullen muizen diabeet gemaakt worden waarna op vaste tijdstippen na inductie materiaal (endotheel- en EPC eiwitten) verzameld wordt om te vergelijken met controles. De effecten van diabetes op endotheel en EPC op de beoogde termijn kunnen onmogelijk in een celsysteem of mbv materiaal van humane proefpersonen gedaan worden.

Titel studie: Analyse van de rol van verschillende antigeen presenterende cellen na een FI-RSV vaccinatie en RSV infectie.

DEC nummer: 2007.II.11.102

Cytotoxische lymfocyten (CLs) zijn essentieel voor het opruimen van cellen die geïnfecteerd zijn door virussen. Ze doen dit door stoffen af te geven die in blaasjes liggen opgeslagen en geïnfecteerde cellen lek en dood maken.

Dit onderzoek richt zich op de vragen hoe deze speciale blaasjes van immuuncellen hun inhoud afgeven, hoe ze worden gevormd uit bestaande compartimenten die in alle cellen voorkomen, en hoe deze moleculaire processen gedurende de celdeling worden gereguleerd. Onderzoekers kennen nog weinig eiwitten die aan deze processen ten grondslag liggen. Zij richten zich op het vinden van nieuwe eiwitten om vervolgens deze te karakteriseren.

Dit onderzoek is van direct belang voor de diagnostiek en het begrijpen van auto-immuunziekten als fagocyttaire lymfocytose en bepaalde vormen van jeugdreeuma.

Karakterisering van nieuw gevonden eiwitten zal in eerste instantie plaatsvinden met microscopische methoden.

Titel studie: Rescue of cardiac hypertrophy by knockout of microRNA-199a and MicroRNA-214 cluster

Inhibitie van hartspiercel groei (hypertrofie) door remming van microRNA-199a en MicroRNA-214 cluster.

DEC nummer: 2009.II.03.025

Eerdere data uit deze groep tonen dat microRNA-199a en microRNA-214 waren opgereguleerd in harten van muizen met pathologische hypertrofie en dat miR-199a en miR-214 geïnduceerd worden. Het doel van deze studie is om te onderzoeken wat de rol is van een nieuw ontdekte microRNA in hart functie regulatie gedurende pathologische hartspiervergroting en hartfalen.

Door middel van antisense inhibitie van microRNA-199a en microRNA-214 d.m.v antagomiren willen de onderzoekers de rol bepalen van microRNA regulatie gedurende ontwikkeling van hartfalen. Muizen met verhoogde bloeddruk zullen behandeld worden met deze antagomiren en hun hart functie zal bepaald worden.

Titel studie: Invloed adjuvant op B cel kwaliteit en kwantiteit

DEC nummer: 2008.II.10.081/vervolg2

Het inschatten van de effectiviteit van een vaccinatie duurt op dit moment meerdere maanden. Dit willen de onderzoekers verkorten.

De opzet van dit onderzoek is om het aantal vaccin-specifieke B cellen te meten kort na immunisatie en dit te gebruiken als voorspeller voor effectiviteit. Uit de eerste resultaten blijkt dat het aantal specifieke B cellen alleen geen goede voorspeller is.

Muizen zullen geïmmuniseerd worden met hetzelfde vaccin in verschillende adjuvantia. Kort na immunisatie worden de milten verzameld en de specifieke B cellen geteld en gekarakteriseerd met functionele assays. De processen die leiden tot immuniteit zijn dusdanig complex dat ze niet na te bootsen zijn in vitro.

Titel studie: Analyse van de rol van verschillende antigeen presenterende cellen na een FI-RSV vaccinatie en RSV infectie.

DEC nummer: 2007.II.01.011/vervolg5

Infectie met Respiratoir Syncytieel Virus (RSV) vormt een probleem voor met name pre-mature zuigelingen, ouderen en personen met een immuundeficiëntie. De manier waarop RSV gepresenteerd wordt aan het immuunsysteem is nog geheel onduidelijk. Een beter inzicht in de regulering en inductie van RSV specifieke responsen kan helpen bij de ontwikkeling van een veilig en effectief vaccin. Er is sinds meer dan 50 jaar na de ontdekking van RSV nog geen veilig en effectief vaccin beschikbaar, maar dit is wel een wens voor het Rijks vaccinatie programma, gezien de ernstige complicaties die kunnen optreden in zuigelingen en ouderen. Bovendien kan deze studie bijdragen aan het algehele beeld hoe T-cel responsen worden geïnduceerd na een respiratoire infectie.

Titel studie: 87Rb MRS studies of in-vivo Na⁺-K⁺ATPase activity

Rubidium spectroscopie studie van de in-vivo Natrium/Kalium-ATP-ase activiteit

DEC nummer: 2008.II.03.020

Achtergrond: Voor het in stand houden van de zoutbalans in het hart is o.a. de Natrium/Kalium-pomp verantwoordelijk. Er bestaan aanwijzingen dat de activiteit van de Na⁺/K⁺-pomp gereguleerd wordt door de concentraties van deze ionen in een 'fuzzy layer' die zich onder het sarcolemma bevindt.

Doel/hypothese: De bestudering van deze 'fuzzy laag' direct onder de celmembraam kan een bijdrage leveren aan de ontwikkeling van nieuwe mogelijkheden voor de behandeling van hartfalen.

Opzet onderzoek: Met behulp van rubidium spectroscopie zal de activiteit van de Na/K-pomp worden gevolgd in geïsoleerde, geperfundeerde rattenharten; Natrium spectroscopie wordt gebruikt om de intracellulaire natriumconcentratie tijdens verschillende belastingniveaus te meten, terwijl fosforspectroscopie wordt gebruikt voor het meten van intracellulaire volumes.

Titel studie: Gene expression profiling of Influenza A virus-infected mice

Influenza A virus-gastheer interacties

DEC nummer: 2009.II.04.026

Achtergrond: Influenza A virussen zijn RNA virussen die ernstige (met name) longinfecties kunnen veroorzaken in verschillende organismen. Voor de ontwikkeling van een efficiënt vaccin/antivirale middelen is meer kennis nodig voor wat betreft de pathogenese van deze virussen.

Doel/hypothese: Het vaststellen van de complete immuun reactie tegen Influenza A virussen in muizen en de eventuele 'escape'-mechanismen van het virus zullen bijdragen tot een verbeterde

kennis over influenza virus pathogenese en kunnen het onderzoek naar antivirale middelen bevorderen.

Opzet onderzoek: Het bekijken van de geïnduceerde genexpressie profielen door Influenza A virussen in de muis op verschillende tijdstippen na infectie. De verschillen/overeenkomsten in expressie profielen tussen de verschillende virussen kunnen belangrijke pathologische processen blootleggen. De genexpressie profielen zullen worden bepaald mbv microarrays.

Titel studie: Molecular basis of arrhythmia susceptibility in high-septal paced dogs with complete atrioventricular block

De moleculaire achtergrond van gevoeligheid voor hartritmestoornissen in een hondenmodel met een verlaagd hartritme

DEC nummer: 2009.II.04.027

Achtergrond: Tijdens hypertrofie en hartfalen vindt elektrische remodelering van het hart plaats. Deze remodelering maakt het hart gevoelig voor repolarisatie-afhankelijke hartritmestoornissen, die uiteindelijk kunnen leiden tot plotse hartdood. Een geschikt model om deze ritmestoornissen te bestuderen is het model van hoog-septaal gepacete (HSP) honden met compleet atrioventriculair block (AV-block). In dit model resulteert een verlaagd hartritme in elektrische remodelering van het hart, terwijl de activatievolgorde van het hart behouden blijft. Deze elektrische remodelering zorgt, in combinatie met anesthesie en toediening van dofetilide (een medicijn met een effect op de repolarisatie van het hart), voor een verhoogde gevoeligheid voor hartritmestoornissen. Eerder onderzoek aan deze HSP honden heeft aangetoond dat ongeveer de helft van de honden deze gevoeligheid ontwikkelt.

Doel/hypothese: Het op moleculair niveau analyseren van de verschillen in HSP-geïnduceerde elektrische remodelering in 1) honden die ritmestoornissen laten zien na dofetilide toediening onder narcose (zogenoemde induceerbare honden) en 2) honden die geen ritmestoornissen laten zien (zogenoemde resistente honden).

Achtergrond: Gedurende dit onderzoek zullen de honden op tijdstip $t = 0$ weken een AV-block krijgen waarna ze 3 weken hoog-septaal gepacete zullen worden met een verlaagd hartritme. Na deze 3 weken zal elektrische remodelering hebben plaatsgevonden en wordt induceerbaarheid van ritmestoornissen getest door middel van toediening van dofetilide onder anesthesie. Verwacht wordt dat ongeveer de helft (40-50%, Winkels et al, 2007) van de honden induceerbaar is, en de andere helft resistent. Een week later zullen de honden worden opgeofferd, waarna m.b.v. genomics en proteomics gekeken wordt naar de verschillen in gen- en eiwitexpressie tussen de twee groepen honden.

Titel studie: Inhibitie van cytokinen release door elektrische vagale stimulatie in de ApoE knock-out muis

Verminderde cytokinenproductie door elektrische stimulatie van de nervus vagus in de ApoE knock-out muis.

DEC nummer: 2008.II.03.032

Achtergrond: Atherosclerose of "aderverkalking" wordt beschouwd als een ontstekingsziekte en is één van de belangrijkste doodsoorzaken in de westerse wereld. In het in dit onderzoek gebruikte diermodel meten de onderzoekers de directe invloed van het parasymphatische zenuwstelsel op gerelateerde ontstekingsactiviteit.

Doel: Onderzoeken van de parasymphatische invloeden op atherosclerose gerelateerde ontstekingsactiviteit. Hypothese: Nervus vagusstimulatie heeft een remmend effect op de cytokinenproductie en daarmee op de ontwikkeling van atherosclerose.

Opzet studie: In dit muizenmodel willen de onderzoekers de vagale activiteit stimuleren door een elektrode aan te brengen op de nervus vagus in de hals. Na het toedienen van een specifieke serie pulsjes onderzoeken ze de afname van atherosclerose gerelateerde cytokinen in het bloed. De ApoE-/- muis ontwikkelt versneld atherosclerose en is daarom zeer geschikt voor dit onderzoek.

Titel studie: Turnover of recent thymic emigrants and truly naïve T cells in C57Bl/6 mice.

Prenatale D2O labeling

DEC nummer: 2007.II.03.086/vervolg1

Achtergrond: T-cellen spelen een belangrijke rol bij ziekten als AIDS en reumatoïde artritis. Om meer begrip te krijgen over deze ziekten en mogelijke behandelmethoden is het nodig om meer te weten te komen over de levensduur, productie- en sterftesnelheid van deze cellen (=turnover).

Doel/hypothese: De onderzoekers willen de turnover parameters van de verschillende T cel populaties bepalen en nagaan welke methode van toediening, dwz kort of lang, het meest betrouwbare resultaat geeft.

Opzet studie: Een goede methode om turnover te bestuderen is het gebruik van stabiele isotopen, zoals D2O, waardoor delende cellen gelabeld worden. De verschillende T cel populaties bevinden zich in de verschillende secundaire lymfoide organen (wat het gebruik van proefdieren noodzakelijk maakt).

Titel studie: Enhanced susceptibility to arrhythmias in pressure overloaded hearts from mice haplosufficient for Cx 43 or SCN5a

Onderzoek naar hartritmestoornissen in door overdruk overbelaste harten van muizen

DEC nummer: 2007.II.02.051/vervolg1

Achtergrond/opzet studie: Hartfalen zorgt in mensen voor een grote kans op plotselinge dood door het optreden van ritmestoornissen in de kamers van het hart. De onderzoekers hebben een goed model voor hartfalen ontwikkeld in muizen (DEC 04.10.071). Er wordt een overdruk op het hart gecreëerd door om de transversale aorta plaatselijk een constrictie aan te brengen van ongeveer 60%. Na 16 weken vertoont 50% van de muizen gecompenseerde hypertrofie en de andere 50% van de dieren heeft dan hartfalen ontwikkeld. In beide groepen is ongeveer de helft van de dieren gevoelig voor het opwekken van ritmestoornissen.

Doel/hypothese: In deze studie willen de onderzoekers in dit model de onderliggende mechanismen gaan onderzoeken met twee verschillende genetisch veranderde muizenstammen, die alle twee een belangrijke, maar verschillende elektrische component in het hart missen. Met dit onderzoek wordt bekeken of dit ook in hartfalen dominante onderdelen zijn.

Titel studie: Rol van immuun remmende eiwitten bij stafylococce infectie in vivo

Rol van afweer remmende eiwitten bij stafylokokken infectie in levende wezens

DEC nummer: 2008.II.10.078 en 2008.II.10.078/vervolg1

Achtergrond: Recent is ontdekt dat bacteriën eiwitten uitscheiden waarmee de eerste lijn van het afweersysteem van de gastheer wordt geremd. Hierdoor kunnen de bacteriën zich vermenigvuldigen en verspreiden nog voordat de tweede lijn van het afweersysteem in actie kan komen om ze te vernietigen.

Doel/hypothese: Inzicht in de processen die hierbij een rol spelen, kunnen op termijn leiden tot nieuwe behandelingen voor infectieziekten of ziekten waarbij de afweer zich tegen het eigen lichaam keert. De onderzoekers verwachten dat de onderzochte eiwitten ook in levende wezens de afweer blijken te remmen. Voor toekomstige toepassingen is kennis van het gedrag van deze eiwitten in vivo noodzakelijk.

Opzet studie: Tijdens het onderzoek krijgen de muizen de gewone bacterie toegediend of één waarvan het afweer remmende gen is uitgeschakeld. Vervolgens wordt gekeken naar de lokale ophoping van ontstekingscellen en de groei van bacteriën in de organen van de muis

Titel studie: Catheter-based injection of autologous cardiac progenitor cells and mesenchymal stromal cells to repair complete AV block

Reparatie van compleet atrioventriculair blok met stamcellen in plaats van een pacemaker

DEC nummer: 2009.II.04.028 (05.06.059)

Achtergrond: Compleet atrioventriculair blok (CAVB) is de belangrijkste oorzaak voor een pacemaker implantatie op de kinderleeftijd. Na implantatie blijven er regelmatig re-operaties nodig om kapotte pacemakeronderdelen en/of lege pacemakerbatterijen te vervangen.

Doel/hypothese: Een injectie met lichaamseigen stamcellen op de plaats van de blokkade kan mogelijk de elektrische geleiding weer herstellen zodat het plaatsen van een pacemaker en de frequente re-operaties overbodig worden.

Opzet studie: De werkzaamheid van celtherapie zal worden getest in een hondenmodel met CAVB.

Met behulp van moderne, weinig belastende cathetertechnieken zal eerst een compleet AV blok worden gemaakt. Later zal met behulp van celinjecties via een catheter op de plaats van beschadiging gepoogd worden om de elektrische prikkelgeleiding weer te herstellen.

Titel studie: Cellbeads for prolonged local GLP-1 delivery

Cellbeads voor lokale afgifte van GLP-1

DEC nummer: 2009.II.04.030 (oude nummer 06.08.062)

Achtergrond: Een hartinfarct leidt in veel gevallen tot een duidelijke afname van de hartfunctie. Het doel van de behandeling van een hartinfarct is dit te voorkomen.

Doel/hypothese: Het doel van dit onderzoek is een verbetering van de behandeling van een hartinfarct. Hiervoor zullen bepaalde cellen worden gebruikt om een medicijn direct in het hart af te geven.

Opzet studie: Varkens zullen worden behandeld met GLP-1 producerende cellen na een hartinfarct.

Dit model is het meest geschikte en beste model om de situatie van een patiënt na te bootsen. In de eerste fase wordt beoordeeld wat de hoogste dosis is die kan worden toegediend zonder de veiligheid van de patiënt/het dier te bedreigen.

Titel studie: Instructie injecteren en opereren (Betawetenschappen, Farmacologie en Pathofysiologie)

DEC nummer: 2009.II.04.031

Voor het leren van technieken die nodig zijn voor de uitvoering van een experiment, is oefenen noodzakelijk. Om stagiaires en medewerkers mee te laten doen met het onderzoek, moeten zij de technieken voldoende beheersen.

Een stagiair of student gaat een aantal injectie en/of operatietechnieken onder begeleiding aanleren.

Een of twee personen werken aan één dier. Proefdieren zijn noodzakelijk, omdat de vaardigheid op deze dieren uitgevoerd dient te worden in het daadwerkelijke onderzoeksexperiment.

Titel studie: Assesment of efficacy of novel immunoglobulin light chain antagonists

Ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel tegen chronisch inflammatoire ziektes

DEC nummer: 2007.II.06.144/vervolg1

Achtergrond: Deze onderzoeksgroep heeft in het verleden een nieuw mechanisme ontdekt dat bij een breed scala aan chronische ontstekingsziekten een rol kan spelen. Om dit mechanisme te bestrijden is een stof ontwikkeld die dit mechanisme op een cruciale stap blokkeert en als potentieel geneesmiddel in de behandeling van chronische ontstekingsziekten kan dienen.

Doel/hypothese: Ontwikkeling van verbeterde versies en/of toedieningsvormen van prototype antagonist van lichte ketens. Het testen van nieuwe analoga van een bestaand middel om een betere variant te identificeren ten aanzien van verbeterde effectiviteit en langere halfwaardetijd.

Opzet studie: De nieuwe varianten worden getest op hun effectiviteit om een allergische reactie te remmen. Deze experimenten zullen met behulp van dierproeven in de muis worden uitgevoerd.

Titel studie: Invloed van nanodeeltjes op de immunogeniciteit van interferon beta

Hoe gevaarlijk zijn vervuilingen op nanoschaal in de injectievloeistof van patiënten?

DEC nummer: 2009.II.01.004/vervolg1

Achtergrond: In de farmaceutische industrie groeit het besef dat de kwaliteitscontrole van medicijnen niet toereikend is voor detectie van kleine vervuilingen in het eindproduct. Deze nano- of microdeeltjes ontstaan bijv. door wrijving van industriële pompen of tijdens uitvullen in flesjes.

Doel/hypothese: Ten eerste kunnen nanodeeltjes van veelgebruikte materialen zoals glas en metaal in de injectieoplossing toxiciteit veroorzaken. Ten tweede adsorberen eiwitmedicijnen aan de deeltjes om zo een ongewenste immuunrespons op te wekken. Na een pilotstudie, doen de onderzoekers nu een studie naar het tweede effect.

Opzet studie: Na een pilotstudie naar de toxiciteit van verschillende nanodeeltjes bij injectie in muizen (punt 1), voeren de onderzoekers nu de echte studie uit (punt 2). In deze studie kijken ze naar het effect van de nanodeeltjes met geadsorbeerd eiwit op de immuunrespons in muizen. De resultaten bieden inzicht in het gevaar van nano-vervuilingen in injectievloeistoffen.

Titel studie: Transfer of diabetogenic T-cells into RAG-/- mice II. BrdU labelling

Transfer van diabetogene T- cellen in RAG-/- muizen

DEC nummer: 2007.II.02.046/vervolg9

Achtergrond: Type I diabetes is een ziekte, veroorzaakt door afbraak van de insuline producerende beta-cellen in de alvleesklier. Een van de gendeficiënte muizenstammen van deze onderzoeksgroep blijkt na bestraling een latente vorm van diabetes te ontwikkelen.

Doel/Hypothese: Deze muizenstam mist een aantal enzymen dat nodig zijn om eiwitten in een cel te fragmenteren. Dit is belangrijk in geval van infectie, want het stelt de CD8 T cellen van het afweersysteem in staat de infectie te herkennen. Dit proces verloopt in onze muizenstam verkeerd.

Opzet studie: Om dit te testen, willen de onderzoekers CD8 cellen uit diabetogene muizen in muizen spuiten die geen eigen afweersysteem hebben. De onderzoekers verwachten dat de alvleesklier van immuundeficiënte muizen die gendeficiënt voor de desbetreffende enzymen zijn, dan aangevallen wordt. Gewoonlijk leidt dit als compensatie tot verhoogde celdeling, die zij hier willen meten.

Titel studie: Moleculair mechanisme van Ig lichte keten-gemedieerde mestcel sensibilisatie en degranulatie

Een nieuw mechanisme voor het ontstaan van allergie en chronische ontstekingsziekten

DEC nummer: 2007.II.04.118

Achtergrond: In de afgelopen jaren heeft deze onderzoeksgroep nieuwe inzichten verkregen in het pathofysiologische mechanisme van de ontwikkeling van chronische ontstekingsziekten. Centraal staat de rol van een deel van antistoffen die door het immuunsysteem worden aangemaakt.

Doel/hypothese: Het mechanisme ontrafelen waarmee vrije lichte ketens mestcellen kunnen activeren.

Opzet onderzoek: Kweken van primaire mestcellen uit diverse organen van de muis (beenmerg, longweefsel en peritoneaal holte) om vervolgens het mechanisme van activatie van deze cellen door vrije lichte ketens te onderzoeken. Hierbij wordt m.n. de interactie met de receptor, signaaltransductie en mediator vrijzetting bestudeerd.

Titel studie: 1. Mitotic regulation of organelle inheritance 2. Role of rab27a and effector proteins in haematopoietic cells

Het ontrafelen van belangrijke generieke cellulaire processen waarvan verstoring leidt tot ernstige ziektes in de mens.

DEC nummer: DEC 2008.II.11.102

Kinderreuma is een chronische ontsteking van gewrichten die wordt gekarakteriseerd door zwelling, warmte en pijn. Een van de vormen van kinderreuma is systemische idiopathische artritis (sJIA). Deze vorm wordt gekarakteriseerd door hoge koorts die ook plotseling weer kan verdwijnen. Er wordt gedacht dat sJIA een autoimmuunziekte is waarbij witte bloedcellen stoffen afgeven die gezonde organen aanvallen en ontstekingen en pijn veroorzaken. Deze symptomen zijn karakteristiek voor de aandoening familiale hemofagocyterende lymfohistiocytose (FHL)

Doel: De onderzoekers proberen het moleculaire mechanisme van FHL te ontrafelen door eiwitten die erbij betrokken zijn op te sporen en in kaart te brengen.

Opzet studie: Karakterisering van nieuw gevonden eiwitten zal in eerste instantie plaatsvinden met microscopische methoden. Hiervoor hebben de onderzoekers antistoffen nodig die niet te koop zijn en die ze maken in konijnen.

Titel studie: Rescue of cardiac hypertrophy by knockout of microRNA-199a and MicroRNA-214 cluster

Inhibitie van hartspiercel groei (hypertrofie) door remming van microRNA-199a en MicroRNA-214 cluster.

DEC nummer: 2009.II.03.025

Achtergrond: Eerdere data uit deze onderzoeksgroep tonen dat hart falen wordt geïnduceerd door groei van de hart spier. Deze pathologische groei leidt tot verslechterde hartfunctie en uiteindelijk tot hartfalen.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is om te onderzoeken wat de rol is van intracellulaire signalering in hartfunctieregulatie gedurende pathologische hartspiervergroting en hartfalen.

Opzet studie: Door inhibitie van deze pathologische groei d.m.v molekulen die deze intracellulaire signalering remmen (antagomiren) willen de onderzoekers de rol bepalen van deze signaleringspaden gedurende ontwikkeling van hartfalen. Muizen met verhoogde druk zullen behandeld worden met deze antagomiren en hun hart functie zal bepaald worden.

Titel studie: Immunotherapie met nieuwe panDR bindende peptiden in experimentele arthritis deel II

Behandeling van arthritis met nasale peptide-immunotherapie

DEC nummer: 2009.II.05.032

Achtergrond: Nasale immunotherapie met peptiden is een aantrekkelijke en effectieve behandeling gebleken in vele diermodellen van auto-immuunziekten, waaronder adjuvant arthritis (AA). Voor de vertaling van deze behandeling naar de mens maken de onderzoekers gebruik van peptiden die herkend worden door T cellen van patiënten met Juveniele Idiopathische Arthritis (JIA) en Reumatoïde Arthritis (RA). Met name het p1-peptide lijkt beschermend te werken in de rat tegen arthritis. Eerder onderzoek lijkt erop te wijzen dat T cellen zorgen voor de bescherming tegen arthritis door de productie van cytokinen en het induceren van regulatoire T cellen die immunosuppressie direct kunnen remmen.

Doel/hypothese: Om toepassing in de mens mogelijk te maken moeten de volgende vragen beantwoord worden:

Wat is het werkingsmechanisme van nasale immunotherapie tegen arthritis in de rat?

Hoe kan de effectiviteit van bescherming tegen arthritis door nasale p1-therapie worden vergroot?

Opzet onderzoek: De onderzoekers gebruiken het model van Adjuvant Arthritis (AA) in de rat, omdat eerder onderzoek met peptide behandeling in dit model onnodig veel experimenten voorkomt.

Daarnaast is in de rat directe bestudering van de betrokken lymfklieren en milt mogelijk. Het self-limiting beloop komt overeen met het beloop van reuma in de mens, en maakt het mogelijk de verschillende fasen van ziekte te bestuderen.

Ratten worden behandeld met nasale peptiden, waarna arthritis geïnduceerd wordt. Op verschillende tijdstippen wordt het immuunsysteem bestudeerd aan de hand van lymfklieren, milt en bloed. Aan peptide zal bacterieel DNA worden toegevoegd om het effect van de peptide behandeling te vergroten.

Titel studie: EDA infusie in het konijn-hindlimb model

DEC nummer: 2007.II.05.121/vervolg7

Achtergrond: Wanneer een bloedvat verstopt raakt, zal het achterliggende weefsel door gebrek aan bloedtoevoer afsterven, zoals bij een hart infarct bij een afgesloten kransslagader. Door natuurlijke omleidende vaten om de afsluiting heen te laten groeien, zal dit voorkomen kunnen worden. Hoe de groei van deze omleidende vaten (collateralen) precies werkt en hoe dit proces versterkt kan worden, is nog niet geheel bekend.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen de betrokkenheid bij collateraal vorming van de lichaamseigen stof EDA onderzoeken, dat vrij komt wanneer er vaatafsluitingen optreden. Naar verwachting zal EDA de groei van de omleidende vaten (collateralen) stimuleren, dus door extra toediening van deze stof zullen de onderzoekers meer collateralen waarnemen.

Opzet onderzoek: Bij konijnen zullen de onderzoekers een vaatafsluiting maken, waarna ze de EDA via een pompje continu toe gaan dienen. Het groeien van de collateralen kunnen ze niet buiten het lichaam nabootsen, omdat het een heel complex mechanisme is dat vele verschillende stoffen en cellen nodig heeft. Het konijn is uitermate geschikt, aangezien het dier net als een mens collateralen kan laten groeien en het qua formaat geschikt is voor de metingen die gedaan moeten worden om de mate van collaterale groei aan te tonen.

Titel studie: Feasibility, efficacy and safety study of engineered scaffold supported autologous great vessel valve in sheep

Onderzoek naar een lichaamseigen gekweekte hartklepparaat

DEC nummer: 2008.II.03.037

Achtergrond: Hartklepziekte neemt in aantal wereldwijd toe. Mogelijk meer dan 850.000 patiënten hebben in 2050 klepvervanging nodig. De huidige geïmplanteerde prothese veroorzaakt trombo-embolieën (losgeraakte bloedpropjes), hebben mechanische defecten (opnieuw vervangen is dan noodzakelijk) en geven een (afweer) immuun response. Tevens krijgen patiënten levenslang antistolling. Het is daarom wenselijk dat patiënten in de toekomst een klep van lichaamseigen weefsel als vervanging van de zieke klep krijgen welke "onderhoudsvrij is". In een bioreactor kan een

lichaamseigen "autologe" klep op een pasvorm worden gekweekt (TUE, voorgaande traject in vitro onderzoek).

Doel/hypothese: Het doel van het "Autologous Tissue Engineered valve (TEHV) Apparatus" (Het lichaamseigen gekweekte hartklep apparaat) programma is te komen tot de eindpunten veiligheid, duurzaamheid en effectiviteit van TEHV's als noodzakelijke stap voor klinisch gebruik.

Opzet onderzoek: Dit onderzoek test in het levende schaap de eerste-generatie-klep welke een geaccepteerd, een "worse case scenario", model voor kleponderzoek is. Met klassieke implantatie methoden worden ongeveer 8 weken oude kleppen welke uit tevoren geoogste endotheel cellen gekweekt werden, in het hart geïmplant. Na een pilot fase (acute techniek) en korte termijn overleving (vier weken) zal de klep geëvalueerd worden op langere termijn afhankelijk van de positie in het hart (Pulmonaal klep en Aorta klep, 1, 2, 3, 6 maanden, 1,2 jaar). Tussentijdse evaluatie vindt plaats met niet invasieve echoscopie. De aandachtspunten zijn adequate meegroei, sterkte, functie, morfologie en veiligheid.

Titel studie: De rol van EDA in arteriogenese

DEC nummer: 2007.II.05.121/vervolg2

Achtergrond: Wanneer een bloedvat verstopt raakt, zal het achterliggende weefsel door gebrek aan bloedtoevoer afsterven, zoals bij een hart infarct bij een afgesloten kransslagader. Door natuurlijke omleidende vaten om de afsluiting heen te laten groeien, zal dit voorkomen kunnen worden. Hoe de groei van deze omleidende vaten (collateralen) precies werkt en hoe dit proces versterkt kan worden, is nog niet geheel bekend.

Doel/hypothese: Onderzoek doen naar de betrokkenheid van lichaameigen stof EDA bij de vorming van omleidende vaten (collateralen). De hypothese is dat de afwezigheid van EDA leidt tot minder collateraal vorming.

Opzet onderzoek: Bij muizen waarbij EDA niet voorkomt in het lichaam, willen de onderzoekers een vaatvernauwing maken. De mate waarin omleidende vaten worden gevormd gaan ze vergelijken met de situatie bij normale muizen. Ze gebruiken hiervoor een muis model, omdat het een erkend model voor onderzoek naar collateralen is en het bij muizen tevens mogelijk is de dieren zo te fokken dat er bepaalde stoffen afwezig zijn in het lichaam (de knock-out muis). Hierdoor kan de betrokkenheid van die betreffende stof op een bepaald lichamelijk proces nauwkeurig onderzocht worden.

Titel studie: Aggregatie en perfusie testen met muizenbloedplaatjes

Het voorkomen van overmatige samenklontering van bloedplaatjes, ook wel trombose genoemd, in de bloedbaan

DEC nummer: 2009.II.05.033

Achtergrond: Tijdens een hartaanval of herseninfarct zijn bepaalde, belangrijke bloedvaten afgesloten door o.a. een klontering van bloedplaatjes en ontstaat er dus trombose. De onderzoekers willen nieuwe behandelingen ontwikkelen om dit te remmen en/of voorkomen. Een belangrijke factor in dit geheel is het eiwit Von Willebrand factor. Dit is een soort "lijm" tussen de bloedplaatjes. Als te veel van dit eiwit (deze "lijm") actief is, vindt er klontering van bloedplaatjes plaats en kan er een bloedvat afgesloten raken met alle gevolgen van dien. De onderzoekers willen dit proces in de muis bestuderen, om met de nieuwe kennis, nieuwe behandelingsmogelijkheden te ontwikkelen.

Doel/hypothese: Wat is de rol van Von Willebrand factor in het ontstaan van trombose in de muis?

Te bestuderen welke gemuteerde, aangetaste vorm van Von Willebrand factor klontering met muizen bloedplaatjes geeft.

Opzet studie: Deze experimenten kunnen niet met humane bloedplaatjes worden uitgevoerd om twee redenen: Ten eerste omdat het doel is een muizenmodel op te zetten om daarin verschillende behandelingsmethoden te testen. Ten tweede omdat de onderzoekers juist willen weten wat de verschillen zijn tussen muizenbloedplaatjes en humane plaatjes en waarom de eerste minder gevoelig zijn voor trombose vorming.

Titel studie: Genereren van hybridoma's/antilichamen tegen microtubule motor proteins (kinesins)

Karakterisatie van de rol van moleculaire motor eiwitten tijdens de celdeling

DEC nummer: 2009.II.05.034 (0310.0801(2006))

Achtergrond: Celdeling is essentieel voor de ontwikkeling van meercellige organismen.

Ongecontroleerde celdeling kan resulteren in tumorgroei en drugs die de celdeling remmen worden

dan ook zeer veel gebruikt in de behandeling van kanker. Het vinden van nieuwe drug targets vereist een goed begrip van de processen die nodig zijn voor celdeling. Moleculaire motoren zijn belangrijk voor celdeling, en omdat het enzymen zijn is het mogelijk om specifieke remmers voor deze eiwitten te ontwikkelen. Door de functie van de motoreiwitten goed in kaart te brengen is het mogelijk nieuwe remmers te ontwikkelen en hun toepassing als mogelijk nieuwe anti-kanker therapie te voorspellen. Doel/hypothese: Het doel van dit project is de om de functie van 3 essentiële motoren tijdens de celdeling in kaart te brengen.

Opzet onderzoek: Een belangrijk onderdeel van het onderzoek naar de functie van deze drie motoren is het bestuderen van hun lokalisatie in de delende cel. Aangezien motoren een zeer mechanische functie hebben, is de plek waar zij actief zijn van groot belang. Het is daarom belangrijk om de locatie van deze motoren te weten. Hiervoor is het essentieel om antilichamen te ontwikkelen die de motoren kunnen herkennen en hiermee hun locatie binnen de cel kunnen aangeven. Voor de antilichaam productie zijn muizen nodig.

Titel studie: The effect of an LTA4 (leukotrine A4) inhibitor on inflammation in canine atopic dermatitis - a proof-of-concept study

Het effect van een LTA4-hydrolaseremmer op de ontsteking bij honden met een huidallergie

DEC nummer: 2009.II.05.035

Achtergrond: Atopische dermatitis (AD) is een genetisch beïnvloede huidallergie voor huisstofmijten en komt zowel bij de mens als bij honden voor. De aandoening heeft ernstige consequenties voor het welzijn en komt bij 10-15% van de honden voor. De allergie wordt manifest door een verstoring van het immuun(afweer)systeem. Bepaalde groepen cellen (T lymfocyten) oefenen hun functie niet meer optimaal uit. Bovendien produceren mestcellen (MC) in de huid allerlei stoffen (waaronder LTA4) die verantwoordelijk zijn voor de heftige jeuk, maar die ook bijdragen aan het onderhouden van de ontsteking.

Doel/hypothese: Het onderzoek richt zich op het blokkeren van dit LTA4 (met LTA4-hydrolaseremmer JNJ-26113100) op MC en de gevolgen voor het afweersysteem met het doel daarmee de ontsteking en de jeuk te doen verminderen.

Opzet studie: In een pilot studie (om aan te tonen dat het zinvol is een grotere studie uit te voeren) krijgen 5 honden met atopische dermatitis 20 mg JNJ-26113100/kg/dg voor het eten gedurende 14 dagen. In deze periode wordt vooraf en na afloop een allergietest uitgevoerd, wordt bloed afgenomen (voor onderzoek T cellen en aanwezigheid IgE antilichamen) en worden kleine stukjes huid (6 mm) verzameld voor pathologisch onderzoek en onderzoek naar de aanwezigheid van stoffen geproduceerd door verschillende typen T cellen en MC.

Titel studie: Role of APC and cAMP in FOXP3 induction in the neonatal immune system

Het afweersysteem van pasgeborenen en het voorkomen van allergie

DEC nummer: 2009.II.05.036

Achtergrond: Het afweersysteem van pasgeborenen verschilt van dat van volwassenen. Allergieën ontstaan al op zeer jonge leeftijd waarbij het onvolwassen afweersysteem een grote rol speelt. Om het ontstaan van allergie goed te begrijpen vergelijken de onderzoekers volwassen muizen met pasgeboren muizen.

Doel/hypothese: Onderzoeken wat de verschillen zijn tussen het afweersysteem van volwassenen en pasgeborenen en hoe het afweersysteem volwassen wordt.

Opzet onderzoek: Afweercellen van pasgeboren (op verschillende leeftijden) en volwassen muizen worden geïsoleerd uit verschillende organen. Subtypes van cellen worden vergeleken en in het lab gekweekt. Vervolgens wordt gekeken naar markers op de cellen die informatie geven over het ontwikkelen van tolerantie voor o.a. voedselallergie.

Titel studie: Upregulation of connexins in cultured mouse myocytes and explanted Langendorff perfused mouse hearts: Effect on conduction velocity and arrhythmogeneity

Opregulatie van connexine eiwitten in muizen hartspiercellen en Langendorff-geperfundeerde muizenharten: effect op conductiesnelheid en gevoeligheid voor ritmestoornissen

DEC nummer: 2007.II.03.107

Achtergrond: De helft van de mensen met hartfalen sterft als gevolg van een hartritmestoornis. Eén van de factoren die hartritmestoornissen kan veroorzaken is een verlaagde elektrische koppeling

(Cx43) tussen individuele hartspiercellen. In combinatie met een verhoogde bindweefsel-hoeveelheid door veroudering in het hart wordt de kans nog groter. Deze verlaging van elektrische koppeling (Cx43) en toename van bindweefsel (fibrose) is precies datgene dat gevonden wordt in patiënten met hartfalen. Normaliseren van Cx43 zou de kans op ritmestoornissen kunnen verlagen.

Doel/hypothese: Door de hoeveelheid Cx43 en daarmee dus de elektrische koppeling te verhogen willen de onderzoekers het aantal voorkomende hartritmestoornissen verminderen.

Opzet studie: In de studie willen de onderzoekers de geleiding en elektrische koppeling vergelijken van muizen met normale Cx43 expressie (hoeveelheid geproduceerd Cx43), muizen met een matig verlaagde Cx43 expressie (ongeveer 50% expressie) en muizen met een sterk verlaagde Cx43 expressie (ongeveer 10% expressie). Daarnaast gaan ze in alle groepen de Cx43 hoeveelheid verhogen dmv een virus dat productie van Cx43 bevordert.

De hartjes van de muizen zullen daarna gebruikt worden voor elektrische metingen in vivo en aan een Langendorff opstelling. Hierbij wordt de impuls geleiding en de gevoeligheid voor ritmestoornissen gemeten. Daarnaast zullen *in vitro* experimenten op celparen, hartplakjes en monolagen van neonatale hartspiercellen worden gedaan. Aangezien er geen cellijn bekend is met alle cardiale eigenschappen, zijn proefdieren voor deze experimenten essentieel.

Titel studie: Identifying the source of calcium that activates calcium-activated signals in heart failure

De bron van calcium identificeren dat leidt tot activatie van calcium geactiveerde signalen in hartfalen

DEC nummer: 2009.II.05.037

Achtergrond: Tot nu toe weten wetenschappers redelijk goed welke mutaties leiden tot aangeboren hartziekten in de mens, maar er zijn nog geen specifieke medicijnen ontwikkeld voor deze aangeboren hartziekten. Er bestaan muismodellen waarin de genen verwijderd zijn die in de mens leiden tot aangeboren hartziekten. In deze muismodellen hebben de onderzoekers eerste aanwijzingen gevonden voor het gegeven dat een bepaald intracellulair signaal overdracht pad belangrijk lijkt te zijn voor de ontwikkeling van de hartziekte bij deze muismodellen. Hierdoor kunnen de onderzoekers de biologie achter de ziektes begrijpen en zo proberen te begrijpen hoe ze deze ziektes kunnen voorkomen/genezen.

Doel/hypothese: In deze studie wordt er gekeken naar hoe de mutatie in de calstabin2 receptor leidt tot calcium lekkage. (Dit leidt tot zware hypertrofie van het hart en tot hartritmestoornissen).

Opzet studie: In deze aanvraag willen de onderzoekers door gebruik te maken van een muismodel (dat een essentieel gen mist, dat normaal ervoor zorgt dat de calcium huishouding in het hart op peil blijft) kijken of de functie van het hart echt veel slechter wordt na een ingreep dat er voor zorgt dat het hart harder moet pompen om het bloed door het gehele lichaam te krijgen. (De onderzoekers voeren een partiele constrictie uit van de aorta.)

Titel studie: The effect of liposomal dexamethasone phosphate in an chronic in vivo model of Inflammatory Bowel Disease

Het effect van liposomaal dexamethasonfosfaat in een muismodel voor de ziekte van Crohn en Colitis Ulcerosa

DEC nummer: 2009.II.05.038

Achtergrond: De ziekte van Crohn en Colitis Ulcerosa (samen ook wel inflammatoire darmziekten (IBD) genoemd) zijn ernstig invaliderende ziektes, waarvoor momenteel geen genezing mogelijk is. In dit onderzoek wordt gepoogd de huidige behandeling te verbeteren.

Doel/hypothese: Door hormonale medicijnen te 'verpakken' in minuscule vetbolletjes (liposomen) worden ze, door natuurlijke mechanismen in het lichaam, specifiek naar ontstoken gebieden (in dit geval de darmen) gevoerd. Hierdoor zal de effectiviteit van deze medicijnen worden verbeterd.

Opzet onderzoek: Door bij muizen een specifieke stof in het drinkwater te doen, ontwikkelen zij een darmontsteking die in veel opzichten lijkt op de die van IBD patiënten. Vervolgens worden deze muizen behandeld met zowel het 'vrije' medicijn als het 'verpakte' medicijn. Door de complexiteit van deze ziekte is het niet mogelijk dit zonder dieren te onderzoeken.

Titel studie: Assessment of the role of PGP and CXCR2 in a mouse model for IBD

De rol van PGP, CXCR2 en farmacologische interventie in chronische darmontstekingen

DEC nummer: 2009.II.05.039

Achtergrond: De inflammatoire darmontstekingsziekten, colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn, worden gekenmerkt door weefselschade en herstelperiodes. Tijdens de weefselschade wordt er collageen afgebroken. Afbraakproducten (o.a. PGP) leiden tot het aantrekken van meer ontstekingscellen waardoor er een cumulatieve ontstekings situatie ontstaat. Het bepalen van de collageen afbraakproducten in een muismodel tezamen met het proberen te remmen van de aantrekking van ontstekingscellen, levert een belangrijke bijdrage aan het inzicht wat de onderzoekers hebben in deze chronische darmaandoeningen.

Doel/hypothese: Bepalen van collageen afbraakproducten tijdens de verschillende stadia van chronische darmontstekingen. Verder willen de onderzoekers de aantrekking van ontstekingscellen die gepaard gaat met deze collageenafbraak remmen m.b.v. farmacologische interventie.

Opzet studie: Een immunologische respons is een dynamische en complexe interactie van verschillende processen. De parameters die in deze experimenten gemeten worden zijn gebaseerd op deze serie van complexe interacties. Het is onmogelijk om met een celkweek o.i.d. dit na te bootsen. Door DSS in drinkwater op te lossen kunnen de onderzoekers een controleerbare darmontsteking in muizen induceren. Door deze behandeling af te wisselen met gewoon drinkwater kunnen ze ontstekings- en herstelfases induceren die zo karakteristiek zijn voor de humane darmaandoeningen. In dit DSS model willen de onderzoekers PGP bepalen en m.b.v. zogenoemde CXCR2 antagonisten de weefselschade die ontstaat door ontstekingen beperken.

Titel studie: Cellular determinants in the dog with normal heart rhythm

Cellulaire determinanten in de hond met een normaal hartritme

DEC nummer: 2008.II.05.041

Achtergrond: Hartritmestoornissen ontstaan als gevolg van een abnormale elektrische activiteit van het hart. Dit kan worden veroorzaakt door een abnormale prikkelvorming en/of een abnormale prikkelgeleiding, en veranderingen in de eigenschappen van de hartcellen liggen hier vaak aan ten grondslag. Om inzicht te verwerven in deze mechanismen maken de onderzoekers gebruik van een dierenmodel dat heel gevoelig is voor het ontwikkelen van hartritmestoornissen. In het verleden hebben de onderzoekers reeds aangetoond dat een abnormale prikkelvorming een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van ritmestoornissen in dit model en hebben zij de onderliggende oorzaken daarvan onderzocht. Deze studie is erop gericht om na te gaan of in dit specifieke model verstoorde prikkelgeleiding ook een rol zou spelen. Dit bestuderen ze zowel in het intacte hart als op het niveau van de hartspiercel.

Doel/hypothese: Doel van deze studie is het cellulaire mechanisme van aritmieën in de hond te onderzoeken. Het gebruikte model (chronisch atrioventriculair blok, cAVB) heeft al bewezen dat het een goed model is om het mechanisme van TdP, een gevaarlijke hartritmestoornis, te onderzoeken.

Opzet studie: Op dit moment is de dataset van controle honden gelimiteerd. In deze studie willen de onderzoekers graag op cellulaire niveau de hartmyocyten (hartcellen) uit normale honden bestuderen en deze vergelijken met cellen uit harten van cAVB honden zodat de onderzoekers meer inzichten krijgen in het mechanisme van aritmieën.

Titel studie: Correlation between fibrosis in ultra-short echotime and histology.

Correlatie tussen fibrose en histologie

DEC nummer: 2009.II.05.040

Achtergrond: Mensen die lijden aan hartfalen sterven vaak plotseling, als gevolg van hartritmestoornissen. Een van de hoofdoorzaken van deze ritmestoornissen is een toename van de hoeveelheid bindweefsel in het hart. Tot op heden is het alleen mogelijk om het bindweefsel in kaart te brengen door een stukje uit het hart te snijden.

Doel/hypothese: Dit onderzoek heeft als doel om met behulp van een nieuwe MRI scan techniek het bindweefsel in het hart te detecteren.

Opzet studie: Hiervoor worden rattenharten gebruikt waarin een infarct wordt aangebracht, zodat er verbindweefseling van het hartweefsel optreedt. Wanneer het lukt om het bindweefsel in kaart te brengen met een MRI scan, kan dit meer informatie geven over de status van de patiënt. Hopelijk zorgt dit voor een verbeterde toepassing van therapieën en voor een betere prognose voor de patiënt.

Titel studie: heat shock protein specific natural regulatory T cells

De rol van regulatoire T cellen in reumatoïde artritis

DEC nummer: 2009.II.05.041

Achtergrond: "Heat shock" eiwitten spelen een belangrijke rol in reuma. In deze studie wordt onderzoek gedaan naar afweer cellen (regulatoire T cellen) die deze eiwitten herkennen. Wanneer deze afweer cellen de heat shock eiwitten zien, helpen zij de ziekte onder controle te krijgen in het in deze studie gebruikte muismodel.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen de immuunrespons in de chronische ontstekingsziekte reuma beïnvloeden door regulatoire T cellen te leren om te onderdrukken. Ze verwachten dat door het aanmaken van deze regulerende afweer cellen in reumapatiënten (in ons geval muizen) de ziekte vermindert.

Opzet studie: De onderzoekers vaccineren muizen met heat shock eiwitten zodat het immuunsysteem ermee in aanraking komt. Vervolgens isoleren zij de regulatoire T cellen en spuiten deze cellen in bij zieke muizen die reuma hebben. Vervolgens kunnen de onderzoekers de cellen volgen en bestuderen.

Titel studie: Preventive effect on structural remodeling of ranolazine in TAC-operated mice haploinsufficient for Scn5a

Het beschermende effect van ranolazine op bindweefselvorming en ritmestoornissen in muizen met een functioneel allel (van elk [gen](#) zijn meerdere uitvoeringen mogelijk; elke uitvoering wordt een allel genoemd) voor het natriumkanal waarbij de aorta gedeeltelijk is afgebonden

DEC nummer: 2007.II.02.051/vervolg2

Achtergrond: Patiënten met mutaties in het cardiale natrium kanaal leiden aan levensbedreigende ritmestoornissen. Het in dit onderzoek gebruikte muismodel heeft een vergelijkbare mutatie in hetzelfde kanaal, en blijkt na druk-overbelasting of op latere leeftijd een vergelijkbaar fenotype te ontwikkelen. Recent onderzoek duidde op problemen in de persistente natrium stroom, en daardoor in de calcium-huishouding als oorzaak van het gevonden fenotype. Daardoor denken de onderzoekers de problemen te voorkomen door behandeling met ranolazine, een stof die in staat is de persistente natrium stroom te blokkeren. Hiermee zouden in de toekomst mensen met mutaties in het natriumkanal in het hart een behandelingsmethode hebben.

Opzet studie: Muizen met een mutatie in het cardiale natrium kanaal, waarbij de aorta gedeeltelijk wordt afgebonden, ontwikkelen veel fibrose en hebben elektrische problemen. Door behandeling met ranolazine denken de onderzoekers deze fibrosevorming en de ritmestoornissen te kunnen voorkomen. Muizen met een mutatie in het cardiale natriumkanal krijgen een aorta-constrictie, waarna ze al dan niet met ranolazine zullen worden behandeld. Na 2 weken zal gekeken worden of er elektrische verschillen zijn tussen beide groepen, en of ranolazine inderdaad in staat is gebleken de vorming van fibrose te voorkomen. Aangezien er geen cellijn voorradig is die aan de eigenschappen voldoet van een hartspiercel om deze interventie in vitro te testen, voeren de onderzoekers de experimenten in muizen uit.

Titel studie: NK cel geheugen en specificiteit voor respiratoire virussen in vivo

De rol van NK (natural killer) cellen tijdens luchtweg infecties

DEC nummer: 2007.II.02.048/vervolg4

Achtergrond: NK cellen maken deel uit van de afweer en zijn belangrijk voor het opruimen van virussen na een infectie. Op welke manier ze een bepaald soort virus kunnen herkennen is nog grotendeels onduidelijk. Meer inzicht hierin zal leiden tot betere behandeling van luchtweginfecties.

Doel/hypothese: De hypothese is dat NK cellen in de longen geheugen vormen nadat ze een bepaald soort virus hebben gezien, waardoor ze sneller kunnen reageren zodra ze dit een tweede keer zien.

Opzet studie: De onderzoekers willen bekijken of NK cellen die een luchtweg infecterend virus voor de tweede keer zien, versneld kunnen reageren ten opzichte van NK cellen die het virus nog nooit hebben gezien.

Titel studie: rol van Haptoglobine gemedieerde signaalweg activatie in circulerende cellen tijdens remodeling van hart na myocard infarct

Rol van ontstekings-eiwit haptoglobine op witte bloedcellen en -plaatjes na een hartaanval

DEC nummer: 2009.II.05.042

Achtergrond: Na een hartaanval komen eiwitten vrij, waaronder Haptoglobine, die een ontsteking tegengaan. Hierdoor wordt het herstel van het hart positief beïnvloed, doordat deze ontstekings-eiwitten mogelijk witte bloedcellen en -plaatjes deactiveren.

Doel/hypothese: Dit onderzoek gaat na in hoeverre bloedcellen geactiveerd worden na een hartaanval in muizen die haptoglobine missen. De verwachting is dat circulerende cellen meer geactiveerd zijn in muizen die geen haptoglobine aanmaken.

Opzet studie: De onderzoekers gebruiken muizen die haptoglobine wel aanmaken en muizen die haptoglobine niet aanmaken. Zodoende kunnen ze het effect van haptoglobine eenduidig onderzoeken. Helaas kunnen de onderzoekers geen alternatieven voor proefdieren gebruiken, zoals celkweken, omdat deze onvolledige en onbetrouwbare informatie geven. Hartcellen en bloedcellen beïnvloeden namelijk elkaar na een hartaanval.

Titel studie: Rol van Toll-like receptor antagonisten in atherosclerotische plaque vorming en stabilisering

Effect van een nieuw middel tegen het ontstekings-eiwit TLR2 in aderverkalking

DEC nummer: 2008.II.05.043

Achtergrond: Aderverkalking speelt het grootste probleem in zowel ziekte als sterfte van patiënten die lijden aan hart- en vaatziekten. Aderverkalking kan leiden tot pijn-op-de-borst-klachten, tot zogenoemde etalagebenen, tijdelijke verlammingen, het hersen- en hartinfarcten en ook tot de dood.

Doel/hypothese: Dit onderzoek gaat na of het remmen van het ontstekings-eiwit TLR2 de vorming van aderverkalking kan voorkomen en de afwijkingen die tot scheuren van een verkalking leiden kan stabiliseren. De verwachting is dat de behandeling het proces van aderverkalking voorkomt en/of afremt.

Opzet onderzoek: De onderzoekers gebruiken muizen die gemanipuleerd zijn, waardoor ze aderverkalking ontwikkelen. Met behulp van een ringetje kunnen de onderzoekers onstabiele verkalkingen veroorzaken, die ook bij de mens voorkomen.

Titel studie: Dissecting the hierarchy of the Cardiorenal Connectors in a rat model of the Severe Cardiorenal Syndrome

De hiërarchie van de cardiorenale connectoren in het cardiorenaal syndroom

DEC nummer: 2007.II.03.071/vervolg1

Achtergrond: Gecombineerd hart-nierfalen (cardiorenaal syndroom) gaat gepaard met een hoge ziektelast. Het renine-angiotensine systeem, de ontsteking, het sympathisch zenuwstelsel en de balans tussen stikstofoxide en zuurstofradicalen zien de onderzoekers als de vier belangrijkste systemen in het ziekteproces.

Doel/hypothese: Nu willen de onderzoekers, door middel van het toepassen van medicijnen die gericht zijn op de vier connectoren, bekijken welke van deze connectoren een prominente rol spelen in het ontstaan en progressie van het cardiorenaal syndroom.

Opzet studie: Bij ratten wordt chronisch nierfalen en een hartinfarct aangebracht om het cardiorenaal syndroom na te bootsen. Vervolgens worden de dieren behandeld met verschillende medicijn-combinaties. De hart- en nierfunctie en de eindorgaanschade wordt vervolgens in kaart gebracht. Om op orgaan- en dierniveau naar chronische schade en functie te kunnen kijken is een diersmodel noodzakelijk.

Vergadering 17 juni 2009

Titel studie: Destructiemarkers in muizentrombocyten

Het vinden van de juiste bewaarcondities voor trombocyten

DEC nummer: 2007.II.09.194/vervolg1

Achtergrond: Omdat de huidige bewaarcondities van trombocytenconcentraten in de bloedbank niet optimaal zijn, is er behoefte aan een methode die de houdbaarheid en de effectiviteit van de concentraten verbetert. Het mechanisme achter de versnelde klaring van getransfundeerde trombocyten zit mogelijk in de clustering van de GPIIb receptor die wordt herkend door levermacrofagen.

Doel/hypothese: Als de onderzoekers in staat zijn om trombocytenconcentraten onder gekoelde omstandigheden te bewaren zonder dat dit de hemostatische functies nadelig beïnvloedt, kunnen trombocyten mogelijk langer bewaard worden.

Opzet studie: Om meer inzicht te krijgen in dit proces hebben de onderzoekers een in vitro test ontwikkeld waarmee ze meer inzicht hopen te krijgen in receptoren die betrokken zijn bij de binding en fagocytose van trombocyten. Deze test willen ze ook uitvoeren in een muizenopzet, om in een volgend stadium van het onderzoek in vivo experimenten te kunnen uitvoeren in muizen.

Titel studie: Depletion of marginal zone B cells to investigate their role in breakage of tolerance against the therapeutic protein interferon beta

Het verbeteren van de veiligheid van het therapeutische eiwit interferon bèta

DEC nummer: 2008.II.11.105/vervolg1

Achtergrond: Therapeutische eiwitten worden gebruikt als therapie bij verschillende ernstige aandoeningen zoals multiple sclerose, diabetes en kanker. Bij de productie van deze therapeutische eiwitten is het doel ze zo identiek mogelijk te maken aan dezelfde eiwitten die in het menselijk lichaam voorkomen. Dit zorgt ervoor dat het immuunsysteem de therapeutische eiwitten niet herkent als lichaamsvreemd en dus geen immuunreactie ontstaat. Helaas kunnen de huidige therapeutische eiwitten wel een immuunreactie opwekken en dus resulteren in de productie van antistoffen. Deze antistoffen kunnen de effectiviteit van de therapie verlagen en resulteren in zeer ernstige bijeffecten.

Doel/hypothese/opzet studie: Het onderliggend mechanisme van de immunogeniciteit is onbekend. Het ontbreken van deze kennis hindert het onderzoek naar hoe de onderzoekers deze medicijnen minder immunogeen, en dus veiliger kunnen maken. De onderzoekers vermoeden dat de vorming van eiwitaggregaten door stoffen in de formulering of door verkeerd handelen van de medicijnen bij kunnen dragen aan het ontstaan van de immuunrespons. Deze aggregaten lijken op type 2 T-cel onafhankelijke antigenen, zoals aanwezig bij bacteriën en zouden dus via deze T-cel onafhankelijke route een immuunrespons kunnen opwekken.

Titel studie: Hsp inducers and the derivatives as immuno modulatory agents

Verbetering van het artritis onderdrukkende effect door optimalisatie route, dosis en toedieningsvorm

DEC nummer: 2007.II.07.164/vervolg3

Achtergrond: Recentelijk is aangetoond dat het versterken van de normale cellulaire stress response een gunstig effect heeft op artritis. Het verhogen van de stress response verlaagde de ontsteking in de gewrichten.

Doel/hypothese: Door het stofje dat deze ontsteking kan remmen op alternatieve manieren toe te dienen is het mogelijk om het werkingsmechanisme te achterhalen.

Opzet studie: De ontstekingsremmer/stress opregulator wordt zowel oraal als intraveneus toegediend in zo optimaal mogelijke formuleringen. Hierna zal het anti-artritis effect bekeken worden op het niveau van het dier en op niveau van individuele cellen van het immuunsysteem.

Successievelijk zullen de volgende stappen worden gezet: 1) bereiding van de carvacrol-beladen bolletjes met volledige karakterisering; 2) testen van de carvacrol-beladen bolletjes bij individuele cellen; 3) testen van de bolletjes in muizen met artritis gevolgd door gedetaleerde studies op het niveau van het immuunsysteem.

Titel studie: Structural abnormalities in hearts of cMyBP-c -/- and cMyBP-C +/- mice

Structurele abnormaliteiten in de harten van cMyBP-C muizen

DEC nummer: 2007.II.02.038

Achtergrond: Hypertrofe Cardiomyopathie (HCM) wordt veroorzaakt door een genetische afwijking. Die mutaties leiden uiteindelijk tot hartfalen en spontaan overlijden door "sudden death" op relatief jonge leeftijd. Recent is m.b.v. MRI ontdekt dat er bij mensen die drager zijn van de genoemde afwijking, in de hartspier zgn. "crypten" bestaan, terwijl er nog geen sprake is van HCM. Het vermoeden bestaat dat de hypertrofie het gevolg is van een reactie van het lichaam op deze crypten die het goed functioneren van het hart vermindert.

Doel/hypothese: Met het tijdig vaststellen van crypten bij dragers van de genetische mutatie kunnen de onderzoekers mogelijk voorspellen welke patiënten in de nabije toekomst cardiale hypertrofie zullen ontwikkelen.

Opzet studie: Met deze studie willen de onderzoekers aantonen dat met MRI dezelfde crypten ook zijn aan te tonen in muizen met een HCM mutatie. Vervolgens volgen ze de ontwikkeling tot HCM. Hiermee denken de onderzoekers een grote bijdrage te kunnen leveren aan het begrip over deze ziekte. De blackswiss cMyBP-C knock out muis heeft hetzelfde genetische defect dat in de humane pathologie wordt gezien en is daarom een zeer goed model in dit onderzoek. Gedurende een jaar volgen de onderzoekers de ontwikkeling van HCM in deze muizen m.b.v. MRI, een methode die algemeen beschouwd wordt als minimaal invasief. Alleen in deze specifieke muis is binnen een jaar die ontwikkeling te bestuderen.

Titel studie: Hsp inducers as immuno modulatory agents

Hsp inducerende stoffen bij de behandeling van chronische ontstekingsziekten

DEC nummer: 2007.II.07.164/vervolg4

Chronische ontstekingsziekten als reumatoïde artritis, diabetes en arteriosclerose vormen een ernstig probleem zowel op het persoonlijke als het maatschappelijke vlak. Uit eerder onderzoek is gebleken dat heat shock eiwitten (Hsp) betrokken zijn bij de regulatie van chronische ontstekingsziekten via Hsp specifieke T-cellen. In diermodellen is het beschermde effect van Hsp's aangetoond. Het is bekend dat Hsp's verlaagd tot expressie komen in oudere individuen. Verder komen chronische ontstekingsziekten vaker voor bij ouderen. Het herstellen van de Hsp expressie en daarmee van regulatie van de ontsteking, door Hsp specifieke T cellen, kan bijdragen aan het voorkomen van chronische ontstekingsziekten.

Doel/hypothese: Recentelijk is een co-inducer van Hsp gevonden die, in combinatie met stress, de Hsp expressie kan verhogen. Het doel is nu om het mechanisme hiervan te achterhalen.

Opzet studie: Verschillende co-inducers en inducers van Hsp zullen eerst in vitro getest worden. Omdat de onderzoekers vooral geïnteresseerd zijn in het effect van deze stoffen op de dendritische cel (DC) (een immuuncel die de T cel kan activeren of remmen), zal gebruik worden gemaakt van een beenmergkweek. Na de in vitro testen zal in de muis gekeken worden om te zien of de stoffen bescherming kunnen bieden tegen artritis. Er zal tevens geprobeerd worden het mechanisme hiervan te achterhalen en wat de rol van de DC hierbij is.

Titel studie: The role of immune system regulation during coronavirus infection

Onderzoek naar de rol van coronavirus-gastheer interacties

DEC nummer: 2009.II.06.045

Achtergrond: Deze onderzoeksgroep is bijzonder geïnteresseerd in welke onderdelen van coronavirussen dan wel de gastheer (o.a. het immuunsysteem) belangrijk zijn voor het ziekteverwekkend vermogen van het virus.

Doel/hypothese: Het vaststellen van de immuunreactie tegen coronavirussen en regulering van deze respons in muizen en de eventuele 'escape'-mechanismen van het virus zullen bijdragen aan een verbeterde kennis over coronavirus pathogenese en kunnen het onderzoek naar antivirale middelen bevorderen.

Opzet studie: In deze studie willen de onderzoekers gebruik maken van knock-out muizen die deficiënt zijn voor regulatoire receptor signalering op immuun cellen (bijv. CD200R). Eerder is namelijk al aangetoond dat signalering via deze receptor belangrijk is voor bescherming tegen influenza virus infecties in muizen.

Titel studie: Pneumococcon vaccinbereiding

Het maken van een geheel nieuw synthetisch vaccin (GlycoGold) tegen de bacterie Streptococcus pneumoniae, de belangrijkste veroorzaker van hersenvliesontsteking

DEC nummer: 2007.II.01.007/vervolg18

Achtergrond: Het huidige pneumococcon vaccin is duur en moet tenminste 3 keer toegediend te worden. Dit is geen probleem in het rijke westen maar voor ontwikkelingslanden is dit vaccin onbetaalbaar.

Doel/hypothese: Het nieuwe vaccin is ontworpen op basis van zeer recent onderzoek naar de afweer tegen infecties; Het vaccin bestaat uit zeer kleine goudbolletjes met daaraan vastgeplakt een stukje van de bacteriewand. De verwachting is dat 2 injecties voldoende zijn om ziekte te voorkomen. Het vaccin is stabiel bij omgevingstemperatuur.

Opzet studie: Om de effectiviteit van dit nieuwe vaccin te testen is het gebruik van proefdieren onontbeerlijk. De vorming van beschermende antilichamen kan alleen in proefdieren aangetoond worden. Deze antilichamen worden gevormd na een complexe interactie van verschillende lichaamscellen in een levend organisme.

Titel studie: The effect of probiotic on DSS-induced colitis in mice

Het effect van probiotics op de door DSS (Dextran Sulfate Sodium) geïnduceerde muis colitis model

DEC nummer: 2009.II.06.046

Achtergrond: De ziekte van Crohn en het colitis ulcerosa zijn twee meeste bekende vormen van de CID (chronische inflammatoire darmziekten). De symptomen die met deze ziekten gepaard gaan zijn diarree, buikpijn en bloedingen in de darmwand. Hoewel de exacte oorzaak van het ontstaan van deze ziekte nog onbekend is, is het bekend dat de darmflora hierbij een belangrijke rol speelt. Verder is er bekend dat probiotics een positieve effect kunnen hebben op het normaal functioneren van de darmflora en helpen bij het reduceren van de symptomen bij CID, zonder ernstige bijwerkingen. Het vinden van zulke probiotics zal daarom van groot belang zijn voor patienten met CID.

Doel/hypothese: Het doel van de experimenten is uitzoeken of de probiotica een preventief of een genezende effect hebben op de ontwikkelen van de colitis. De verwachting is dat de probiotica inderdaad een positieve effect hebben op de ontwikkelen van de colitis.

Opzet studie: In de experimenten wordt gebruik gemaakt van het DSS (Dextran Sulfate Sodium) colitis muismodel. De probiotica worden toegediend voor en/of tijdens het induceren van de colitis. Het mogelijk preventief of therapeutisch effect van probiotica wordt bepaald aan de hand van verschillende parameters. Helaas zijn er op dit moment geen andere modellen die dit muismodel kunnen vervangen, omdat de onderzoekers op dit moment niet genoeg kennis hebben van CID.

Titel studie: In vitro analyse van thymocyten en T-cel functies

Analyse van T cel functies

DEC nummer: 2007.II.06.139

Achtergrond: In dit project wordt de functie van afweercellen (T cellen) afkomstig uit verschillende muizenmodellen voor HIV-infectie bestudeerd.

Doel/hypothese: Om te begrijpen welke factoren bijdragen aan de pathogenese van HIV infectie is het belangrijk goed in kaart te brengen hoe T cellen functioneren in een gezondheid en in ziek lichaam.

Binnen dit laboratorium willen de onderzoekers daarom verschillende functionele testen ontwikkelen waarmee ze de (functionele) eigenschappen van T cellen kunnen bestuderen.

Opzet studie: Om de functies van T cellen (afweercellen) te bestuderen zijn verschillende soorten testen beschikbaar en worden incidenteel nieuwe testen opgezet. Voor de introductie van deze testen en het aanleren van technieken van deze assays zijn primaire T cellen nodig, geïsoleerd uit muizen.

Deze cellen zijn namelijk vaak een goede weergave van hoe T cellen in mensen functioneren.

Muizen van verschillende leeftijden worden geëuthanaseerd en hun lymfeorganen worden verzameld. De cellen die de onderzoekers hieruit isoleren gebruiken ze voor proeven buiten de muis, in het eigen laboratorium. Het is nodig om primaire muizencellen te gebruiken, omdat deze bestudeerd worden in muizenmodellen (voor o.a. HIV-infectie) van deze onderzoeksgroep en omdat deze cellen vaak een goed beeld geven van T cel functie in mensen. Het enige ongerief waaraan de muizen worden onderworpen is het ongerief t.g.v. het euthanaseren.

Titel studie: arteriogenese en ouderdom

DEC nummer: 2008.II.07.058/vervolg1

Achtergrond: Uit een eerdere studie is naar voren gekomen dat activatie van het aangeboren afweersysteem een zeer belangrijke rol speelt bij het vormen van collateralen. Collateralen zijn

omleidende bloedvaten die zich ontwikkelen om een afsluiting in een slagader heen en zodoende weefsel behoeden voor zuurstof tekort. Er zijn aanwijzingen dat de reactie van het afweersysteem op prikkels veranderd op hoge leeftijd. Juist patiënten op hoge leeftijd hebben last van slagader afsluitingen (secundair aan slagaderverkalking) en profiteren van goede collateralen, omdat deze het afsterven van belangrijke weefsels voorkomen.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen de invloed van veroudering op collateraal vorming bestuderen in een muis model. Ze verwachten dat oude muizen een verminderd vermogen tot vaagtgroei hebben.

Opzet studie: Wanneer je in een muis een slagader afsluit krijg je collateraal vorming. Collateraal vorming is een zeer complex proces waarbij vele stoffen betrokken zijn en dat nog niet geheel begrepen wordt. Hoe de veroudering van cellen dit proces beïnvloedt is al helemaal niet duidelijk en daarom focussen de onderzoekers zich hierop. De muis als model is geschikt hiervoor, omdat de in dit onderzoek gebruikte dieren genetisch identiek zijn en de onderzoekers daardoor specifiek naar de rol van veroudering van bloedcellen kunnen kijken. Daarnaast zijn ze goed in staat collateralen te ontwikkelen, zodat verminderde groei op hoge leeftijd niet tot problemen gaat leiden.

Titel studie: Autologe beenmergtransplantatie als behandeling van experimentele artritis (Proteoglycaan Geïnduceerde Arthritis)

DEC nummer: 2009.II.06.047

Achtergrond: Juvenile Idiopathische Arthritis (JIA) is een autoimmuunziekte waarbij de gewrichten worden aangetast. Voor de behandeling zijn medicijnen beschikbaar, maar geen van deze genezen de ziekte. 5 -10% van de patiënten met een ernstige vorm van JIA reageert niet op de medicamenteuze behandeling. Zij kunnen een autologe beenmergtransplantatie (aBMT) ondergaan. Deze toxische behandeling is de enige therapie die een tijdelijke genezing geeft. Na onbepaalde tijd krijgen de patiënten een recidief, maar een minder ernstige vorm die nu wel te behandelen is met medicatie. De immunologische mechanismen die voor remissie zorgen, zijn onbekend. Met deze kennis over deze mechanismen zouden de onderzoekers betere therapieën kunnen ontwikkelen.

Doel/hypothese: Het doel is om de immunologische mechanismen te onderzoeken die verantwoordelijk zijn voor ziekteremissie en -recidief na aBMT in JIA patiënten. Met deze opgedane kennis kunnen verbeterde therapieën ontwikkeld worden. De hypothese is dat de ziekteremissie afhankelijk is van het herstel van de immuunbalans, waarbij het aantal T cellen en suppressie van ontstekingsmediatoren een rol spelen.

Opzet studie: In patiënten is gekeken naar regulatie van T cellen voor en na beenmergtransplantatie. Om de regulatie van deze cellen verder te kunnen bestuderen, hebben de onderzoekers het Proteoglycaan Geïnduceerde Arthritis (PGIA) muismodel ontwikkeld, waarin een chronische vorm van artritis geïnduceerd wordt. In dit model kan de regulatie van T cellen en de daarbij horende cellen en ontstekingsmediatoren onderzocht worden. Muisgroepen met of zonder aBMT behandeling worden met elkaar vergeleken, zodat het verschil in regulatie van het immuun systeem tussen beide groepen bestudeerd kan worden.

Titel studie: Mechanisms of immunization using the murine EL4 lymphoma

Mechanismes van immunisatie met EL4 lymfoom cellen

DEC nummer: 2009.II.06.048

Achtergrond: Antistoftherapie is een belangrijke nieuwe behandelingsmethode van kankerpatiënten. Monoklonale antistoffen zijn meestal ontwikkeld in de muis door middel van immunisatie. Het doen van een succesvolle immunisatie van muizen is een cruciaal onderdeel in het proces van het genereren van therapeutische antistoffen. Echter, dit is soms een lastig proces. Er zijn moleculen waarbij het moeilijk is om antistoffen tegen op te wekken. Een voorbeeld hiervan is CD20. CD20 is tevens het meest gebruikte target van klinische antistoffen.

De onderzoekers hebben recentelijk een muis tumorcellijn opgezet die de humane CD20 tot expressie brengt. De onderzoekers hebben geconstateerd, dat wanneer deze cellen intraveneus in de muis zijn gespoten, zich een sterke immuunrespons ontwikkelt tegen het humane CD20. Dit is heel opvallend, omdat CD20 juist niet immunogeen zou zijn.

Deze bevinding suggereert dat EL4 cellen met een tumor target kunnen worden ingezet voor de immunisatie van muizen.

Doel/hypothese: Beter inzicht zal het ontwikkelen van nieuwe antistoffen steunen. In deze aanvraag willen de onderzoekers specifiek het mechanisme van de immunisatie door EL4 cellen bestuderen. Opzet studie: Dit onderzoek kan alleen in muizen gebeuren, in vitro is niet mogelijk. Wel zullen zoveel mogelijk analyses in vitro worden gedaan.

Titel studie: Functional analysis of a mouse model with inherited cardiomyopathy by MRI and histology

Functionele analyse van een muismodel voor hartspierziekte via magnetische resonantie-beeldvorming (MRI)

DEC nummer: 2009.II.05.043

Achtergrond: In het laboratorium van deze onderzoeksgroep is in het verleden via micro-array technieken (een techniek waarbij de expressie van genen kan worden vergeleken) een transcriptie factor (een enzym dat de expressie van genen kan reguleren) sterk opgereguleerd gevonden in muismodellen van verregaande hartspierziekte. Dit gen (heart and neural crest derivatives transcript 2 ofwel Hand2) is een transcriptiefactor dat normaliter enkel tijdens de hartspieraanleg in het zich ontwikkelende embryo actief is, en geen activiteit vertoont in het gezonde, volwassen hart. Om de functie te achterhalen, hebben de onderzoekers transgene dieren gemaakt die een overmaat van Hand2 in de hartspier hebben.

Doel/hypothese: In deze set van experimenten gaan de onderzoekers Hand2 transgene dieren en gezonde muizen in een MRI-scanner (een medisch apparaat voor beeldvorming van het binnenste van het lichaam, zonder dat het lichaam daarvoor hoeft te worden geopend) analyseren op hartspier morfologie en functie. De laatste jaren is het voorkomen van hartfalen in de westerse wereld sterk toegenomen. Omdat sterfte onder patiënten hoog is en er nog geen goede medicijnen tegen hartfalen zijn ontwikkeld, is het van groot belang dat er onderzoek wordt gedaan naar hartfalen.

Opzet onderzoek: Via een MRI-scanner zullen de onderzoekers 27 transgene dieren en 27 gezonde dieren analyseren op hart morfologie en functie. Verder analyseren ze de ontwikkeling van histologische afwijkingen in een nieuw muimodel van hartfalen. Daar hartfalen enkel in intacte dieren geanalyseerd kan worden, en de causaliteit van gen-ziekte via transgenese kan worden vastgesteld, hebben de onderzoekers gekozen voor een uniek, nieuw transgeen model voor hartfalen.

Titel studie: Evaluatie van recombinant gezuiverd HA en NA als vaccin tegen varkens A/H1N1 influenza

Influenza A virus-gastheer interacties

DEC nummer: 2009.II.06.049

Achtergrond: Er is een nieuwe influenza A/H1N1 virusvariant ontdekt die de potentie bezit om op korte termijn pandemisch te worden. Er dient zo snel mogelijk een geschikt vaccin te komen om mensen te kunnen beschermen tegen dit virus.

Doel/hypothese: De vraag die de onderzoekers met deze dierproef willen beantwoorden is: in welke mate kan gezuiverd HA en NA influenza vaccin, dat gemaakt is in zoogdiercellen, bescherming bieden tegen het nieuwe influenza virus dat voor het eerst in Mexico is waargenomen.

Opzet studie: Fretten zullen geïmmuniseerd worden met het HA en/of het NA vaccin. Na immunisatie zullen de dieren worden getest op hun beschermd zijn tegen infectie met het nieuwe virus.

Vergadering 15 juli 2009

Titel studie: Influence of aggregates on breakage of tolerance

Invloed van aggregaties op het doorbreken van de tolerantie

DEC nummer: 2009.II.07.053

Achtergrond: Immunogeniciteit wordt een steeds groter probleem, omdat het aantal recombinante medicijnen op de markt enorm is gestegen in de afgelopen 10 jaar. Er is weinig bekend over het mechanisme dat immunogeniciteit van therapeutische eiwitten veroorzaakt. Er wordt gedacht dat de formulering van het product aggregatie veroorzaakt. Deze aggregaties veroorzaken een immuunrespons, de zogenaamde 'doorbreking van tolerantie'. Dit is een shortcut van het immuunsysteem om repetitieve patronen te herkennen die normaal alleen aanwezig zijn op bacteriën. Deze antigenen die de doorbreking van de tolerantie veroorzaken heten T cel onafhankelijke antigenen (TI antigenen). Er wordt gedacht dat de aggregatie van het medicijn artificiële repetitieve patronen bevat die door het lichaam worden aangezien voor T cel onafhankelijke antigenen, hetgeen leidt tot antilichaam productie. Het is tot nu toe nog niet wetenschappelijk aangetoond dat dit echt het geval is.

Doel/hypothese: Als de onderzoekers het immunologische mechanisme begrijpen (dat de basis vormt voor immunogeniciteit van therapeutische eiwitten) dan kunnen ze interfereren en het geneesmiddel veiliger en efficiënter maken.

Opzet studie: Muizen zullen i.p. worden geïnjecteerd met humane interferon alfa/bèta. Regelmatig zal bloed worden afgenomen voor nadere analyse.

Titel studie: Cytokine expression in chicken antigen presenting cells after influenza A infection

Wat is de rol van de eerste afweer in de kip na infectie met het vogelgriep virus

DEC nummer: 2008.II.01.010

Achtergrond: De meeste respiratoire pluimveeziekten worden veroorzaakt door virussen zoals aaibare influenza (vogelgriep). Voor het ontwikkelen van een goed vaccin tegen deze virussen, is het belangrijk om te begrijpen hoe het afweersysteem reageert op een dergelijke infectie. In deze studie willen de onderzoekers de vroege afweer reactie (die al na enkele uren op gang komt) bestuderen. De onderzoekers zijn in het bijzonder geïnteresseerd in zogenaamde macrofagen en dendritische cellen. Het begrijpen van hoe deze cellen reageren op een infectie met het vogelgriep virus, zal helpen bij de ontwikkeling van nieuwe vaccinatie strategieën.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is het bestuderen van de vroege afweerreactie na infectie met het vogelgriep virus.

Opzet studie: In deze studie zullen milt, beenmerg en bloed van vier weken oude kippen gebruikt worden. Uit deze organen worden cellen geïsoleerd en deze worden in het lab geïnfecteerd met verschillende varianten van het vogelgriep virus. Vervolgens zal onderzocht worden hoe de cellen hierop reageren. Omdat er geen cellijnen beschikbaar zijn met dezelfde eigenschappen als de kippencellen, kan deze studie niet zonder proefdieren worden gedaan.

Vergadering 19 augustus 2009

Titel studie: Onderzoek naar de effecten van vaccinatie tegen West Nile virus bij paarden in Nederland

DEC nummer: 2009.II.07.057

Achtergrond: Is het West Nile Virus vaccin goed bruikbaar voor paarden onder Nederlandse omstandigheden. West Nile virus is een infectieus virus voor paarden en mensen dat nu ook Europa bedreigt. Het is al doorgedrongen in Italië en Oostenrijk en de verwachting is dat het mogelijk al dit jaar ook Nederland zal bereiken. Er is sinds kort in Europa voor paarden een geregistreerd vaccin voor West Nile. In het kader van een onderzoekstage van een studente diergeneeskunde wil deze onderzoeksgroep kijken 'hoe het vaccin zich gedraagt' door 20 paarden te vaccineren en vervolgens bloed af te nemen om te onderzoeken hoe de antilichaam titers zich ontwikkelen. Dit is natuurlijk al gedaan voor de Europese registratie maar de onderzoekers willen graag nagaan of dit ook voldoet onder Nederlandse omstandigheden.

Doel: - beschermen van onderwijspaarden tegen WNV
- observeren van eventuele (niet te verwachten) reacties van de paarden op het vaccin
- bepalen van de uitgangssituatie van onze onderwijspaarden ten aanzien van WNV
- bepalen van de ontwikkeling van een IgG en een IgM (niet te verwachten) titers tegen WNV

Opzet van onderzoek: De paarden zullen worden gevaccineerd. Daarna zal geregeld bloed worden afgenomen voor nader onderzoek.

Titel studie: Cell transplantation in the mouse heart

Stamcel transplantatie therapie om schade aan het hart te herstellen

DEC nummer: 2009.II.07.060

Achtergrond: Een myocardinfarct (MI) ontstaat doordat een gedeelte van het hart niet genoeg bloed krijgt (meestal door vaatvernauwing ten gevolge van atherosclerose). Dit deel van het hart sterft daardoor af en er wordt een litteken gevormd. Hartspiercellen zijn gespecialiseerde cellen die hun vermogen om zich te vermenigvuldigen voor een groot deel verloren hebben. Herstel van het infarct is hierdoor niet mogelijk en het litteken is dus van permanent karakter waar door de pompkracht van het hart vermindert. Stamcellen zijn cellen die zeer goed kunnen delen en kunnen differentiëren in verschillende soorten gespecialiseerde cellen, zoals de hartcel.

Doel/hypothese: Injectie van stamcellen in het infarct zou kunnen resulteren in de vorming van hartcellen die het litteken vervangen en zo de hartfunctie verbeteren. Het doel is om de potentie van cardiomyocyt progenitor cellen (CMPCs), geïsoleerd uit humaan hartweefsel, te bestuderen na MI. Opzet studie: CMPCs worden geïnjecteerd na een myocardinfarct en er wordt gekeken of deze cellen een gunstig effect hebben op het functioneren van het hart. In kweek modellen hebben de onderzoekers laten zien dat deze cellen vaatjes en hartcellen kunnen vormen en nu is een diermodel nodig om in te kunnen schatten of deze cellen gebruikt kunnen worden voor hart schade. Hiervoor is geen ander model beschikbaar.

Titel studie: Pilot: Identification of T cell epitopes in therapeutic interferon bèta

Identificatie van T cel epitopen van therapeutische interferon bèta

DEC nummer: 2009.II.07.061

Achtergrond: Recombinant humaan interferon bèta (rhIFN- bèta) is een farmaceutische eiwit gebruikt in de behandeling van multiple sclerose. Bij herhaald gebruik van rhIFN bèta worden B-cellen gestimuleerd om antistoffen tegen dit eiwit te vormen. Deze antistoffen zijn in meerdere studies geassocieerd met een verlaagde effectiviteit van de behandeling en verhogen het optreden van bijwerkingen. Het precieze immunologische mechanisme is niet bekend.

Doel/hypothese: Intolerantie voor een therapeutisch eiwit wordt niet veroorzaakt door een klassieke immuunrespons. Toch spelen T cellen een rol, doordat ze helpen de B cel verschillende subtypes van antilichamen te laten produceren. Het doel van het onderzoek is de delen van het therapeutische eiwit aan te tonen (m.b.v. de nieuwe techniek 'MAPPs'), welke door T cellen (T cel epitopen) worden gepresenteerd.

Opzet onderzoek: Dieren die immuun tolerant zijn voor humaan interferon bèta, zullen worden behandeld met geaggregeerd interferon bèta, zodat de tolerantie gebroken zal worden. Na

immunisatie zullen de dieren geofferd worden en de milt en bloed worden uitgenomen voor de MAPPS analyse. Het is noodzakelijk dat er in proefdieren referentiepunten bij een goed werkend immuunsysteem verkregen worden, zodat de in vitro tool een goede voorspellende waarde krijgt, waardoor uiteindelijk voor dit soort onderzoek minder proefdierenwerk nodig is. In dit stadium is het dus nog noodzakelijk om proefdieren te gebruiken.

Titel studie: Correlation between fibrosis in ultra-short echotime and histology

Detectie van bindweefsel in het hart tijdens hartfalen met behulp van MRI

DEC nummer: 2009.II.07.062

Achtergrond: Mensen die lijden aan hartfalen sterven vaak aan plotselinge dood, als gevolg van hartritmestoornissen. Een van de hoofdoorzaken van deze ritmestoornissen is een toename van de hoeveelheid bindweefsel in het hart. Inzicht in de verbindweefseling van het hart tijdens hartfalen kan belangrijke informatie geven over de status van de patiënt. Helaas is het tot op heden alleen mogelijk om het bindweefsel in kaart te brengen door een stukje uit het hart te snijden. Echter, met een nieuwe MRI scantechniek (UTE MRI) is het mogelijk om weefsels die moeilijk zichtbaar zijn met de standaard MRI, toch te detecteren.

Doel/hypothese: Mogelijk is met UTE MRI ook verbindweefseling in het hart zichtbaar.

Dit onderzoek heeft als doel om met behulp van een nieuwe MRI scantechniek (UTE MRI) het bindweefsel in het hart te detecteren.

Opzet studie: Voor dit onderzoek worden rattenharten gebruikt waarin een infarct wordt aangebracht, zodat er verbindweefseling van het hartweefsel optreedt. Vervolgens zal het rattenhart gescand worden met de UTE MRI om de verbindweefseling op te sporen. Als gouden standaard zal het hart ook onder de microscoop onderzocht worden om bindweefsel aan te tonen. Om verbindweefseling te krijgen in het hart is een levend organisme nodig. De minimale afmetingen van het weefsel voor de UTE MRI is een rattenhart, vandaar dat in dit onderzoek gekozen is voor de rat als diemodel.

Titel studie: The role of SDF1-alpha and CD26 in the release of leukocytes from the bone marrow

Collaterale vaatvorming

DEC nummer: 2009.II.07.063

Achtergrond: Het medicijn Januvia zorgt voor een verbeterd herstel bij een vaatblokkade. Het precieze werkingsmechanisme en de effecten op het vrijkomen van cellen uit het centrale beenmerg naar het bloed zijn echter nog onduidelijk.

Doel/hypothese: Het doel van de studie is het ophelderen van het werkingsmechanisme en de eventuele effecten op het vrijkomen van cellen uit het beenmerg door Januvia.

Opzet studie: Een bepalende factor bij gebruik van dit medicijn lijkt het vrijkomen van cellen uit het beenmerg te zijn. Helaas kunnen we deze migratie nog niet na bootsen in het lab wat het gebruik van proefdieren noodzakelijk maakt.

Titel studie: Invloed van mechanische belasting op variabiliteit van repolarisatie en aritmogeniteit in de CAVB hond (een hond met een chronische AV-blok)

DEC nummer: 2008.II.05.046

Achtergrond: In de westerse wereld overlijden jaarlijks honderdduizenden mensen aan een plotse hartstilstand (hartdood). In veel van deze gevallen was men niet op de hoogte van een verhoogd risico op hartritmestoornissen.

In patiëntenpopulaties en in door ons gebruikte diersmodellen is aangetoond dat kleine variaties in de tijd die het hart nodig heeft om zich te herstellen van een hartslag (repolarisatieduur) een voorbode kunnen zijn van een hartritmestoornis. Deze informatie zou gebruikt kunnen worden om de mensen met een verhoogd risico te identificeren en preventief te behandelen of van risicovolle behandelingen uit te sluiten.

Doel/hypothese: In deze studie wordt bepaald hoe variatie in de vulling van het hart bijdraagt aan de voorspellende waarde van variabiliteit in repolarisatie voor hartritmestoornissen.

Opzet studie: In honden wordt onder anesthesie de elektrische verbinding tussen de boezems en de kamers van het hart verbroken. Dit veroorzaakt een kunstmatige vertraging van de hartfrequentie waaraan het hart zich in de loop van een aantal weken aanpast. Deze aanpassingen maken het hart

gevoeliger voor hartritmestoornissen. Onder anesthesie wordt geprobeerd ritmestoornissen op te wekken. Deze experimenten worden tweemaal uitgevoerd: 1) bij en van slag op slag constante vulling van het hart en 2) bij een kunstmatig variërende vulling van het hart. Zo kan de invloed van variatie in vulling op de voorspellende waarde van variabiliteit van repolarisatie worden bepaald.

Titel studie: pilot diastolic dysfunction in diabetic mice

Hartfalen van diabetische muizen

DEC nummer: 2009.II.07.064

Achtergrond: Diastolische dysfunctie is een aandoening van het hart die vaak voorkomt als gevolg van verschillende ziektes. De wand van het hart wordt stugger waardoor deze minder gemakkelijk ontspant en daardoor niet goed kan vullen. Het is de vraag of dit goed is te beoordelen mbv MRI.

Doel/hypothese: Aantonen van diastolische dysfunctie in muizen die diabeet zijn met een nieuwe MRI methode, welke tijd zou kunnen besparen en tegelijkertijd uitgevoerd kan worden met routinematige hartfunctiebepalingen.

Opzet onderzoek: Het bestuderen van het vullen van het hart en de algehele functie (vermindering) is niet mogelijk zonder het gebruik van dieren. Om te testen of de diabetische muizen detecteerbare verslechtering hebben van de hartfunctie willen de onderzoekers eerst een pilotstudie uitvoeren. Het MRI onderzoek zal ongeveer een uur in beslag nemen en de dieren hebben hier geen ongerief van.

Titel studie: Turnover of leukocyte subsets in C57Bl/6 mice

De dynamiek van verschillende leukocytenpopulaties in C57Bl/6J muizen

DEC nummer: 2009.II.07.065

Achtergrond: Er is nog veel onduidelijkheid over de delingssnelheid en levensduur van verschillende typen witte bloed cellen (leukocyten) in ons lichaam. Gedetailleerde kennis hierover is belangrijk om de immuunrespons tegen infecties, de ontwikkeling van immunologische maligniteiten (leukemie) én bijvoorbeeld de werking en effectiviteit van vaccinaties te begrijpen. Met behulp van gedeutereerd 'zwaar' water ($2H_2O$) toediening kan in levende organismen op een veilige manier celdeling worden gevolgd. De stabiele isotoop $2H$ wordt ingebouwd in het DNA van iedere delende cel. Afname van het $2H$ label binnen een celpopulatie geeft een indicatie van celdood en dus levensduur van de cellen.

Doel/hypothese: Met behulp van de zwaar water labelingsmethode willen de onderzoekers bepalen wat de levensduur en sterftesnelheid is van verscheidene leukocytenpopulaties, te weten B cellen, natural killer cellen, regulatoire T cellen en dendritische cellen. Ze willen ook onderzoeken of er op basis van de $2H_2O$ data subpopulaties binnen deze cellen te identificeren zijn.

Opzet studie: In dit experiment krijgen eerst volwassen fokmuizen $2H_2O$ toegediend om muizenpups te krijgen waarin alle cellen gelabeld zullen zijn. De muizenpups krijgen tot een leeftijd van 16 weken nog 4% $2H_2O$ drinkwater en daarna gewoon water. De verrijking van $2H$ in de celpopulaties zal vanaf dat tijdstip gaan afnemen, de mate is afhankelijk van de levensduur van de cellen. De muizen worden op verschillende tijdstippen gedood, primaire en secundaire lymfoïde organen worden verzameld, en de mate van $2H$ afname wordt bepaald binnen alle bovengenoemde celpopulaties. M.b.v. wiskundige modellen zullen vervolgens de kinetische parameters worden berekend.

Titel studie: Coronary allograft vasculopathy: An immune proliferative disease due to the induction of a pro-fibrogenic respons by infiltrating lymphocytes

Afwijkingen in de kransslagaders van het hart als gevolg van afstotingsverschijnselen in patiënten die een harttransplantatie hebben ondergaan

DEC nummer: 2009.II.07.066

Achtergrond: Harttransplantatie is het laatste redmiddel voor patiënten met ernstig hartfalen. Echter, op de wat langere termijn na transplantatie treden er als gevolg van de afstotingsreacties gericht tegen het getransplanteerde hart, vernauwingen op in de kransslagaders. Tegen deze vernauwingen, die kunnen leiden tot een hartinfarct, zijn momenteel (naast de standaard behandeling met immuunsuppressiva) geen effectieve therapieën beschikbaar. Onttrafeling van het onderliggend mechanisme (doel van dit project) biedt wellicht mogelijkheden om wel tot ontwikkeling van effectieve behandelingen te kunnen komen.

Doel/hypothese: Het analyseren van het mechanisme van de afstotingreacties optredend in getransplanteerde harten om zo manieren te vinden die de optredende vernauwingen in de kransslagaders kunnen tegengegaan/ondervangen.

Opzet studie: Door stukjes humane bloedvaten te transplanteren in de aorta van muizen (zonder eigen afweer) kunnen de onderzoekers door het inbrengen van afweercellen van een niet gerelateerde patiënt een zelfde afweerreactie op gang brengen als welke optreedt in harttransplantatiepatiënten. Het gebruik van proefdieren is hierbij noodzakelijk, omdat alleen op deze manier (op korte termijn) voldoende onderzoeksmateriaal beschikbaar komt. Bovendien biedt dit model de mogelijkheden alle gewenste en ongewenste patiëntsituaties na te bootsen.

Titel studie: Effect of SIRP on immune response during influenza infection

Het effect van SIRP (Signal-Regulatory Protein) op de immuunrespons tijdens een griepinfectie

DEC nummer: 2009.II.07.055

Achtergrond: Infecties door ziekteverwekkers activeren het immuunsysteem, waardoor er een immuunrespons op gang komt, die de infectie beperkt, en ervoor zorgt dat de ziekteverwekker uiteindelijk wordt verwijderd uit het lichaam. Bij het opruimen van ziekteverwekkers zoals het griepvirus en het 'respiratory syncytial virus' (rsv) speelt de activatie van het immuunsysteem, maar ook de regulatie van de immuunrespons een grote rol.

Doel/hypothese: Tijdens deze studie wordt onderzocht wat de rol van SIRP is in de regulatie van het immuunsysteem tijdens een antivirale respons. Inhibitoire immuunreceptoren, zoals SIRP, zijn essentieel in een immuunrespons om schade aan het eigen weefsel, veroorzaakt door immuuncellen tijdens de antivirale respons, te beperken. De onderzoekers vooronderstellen, op basis van deze kennis, dat SIRP-deficiënte muizen een sterkere immuunrespons en meer schade aan eigen weefsel zullen hebben.

Opzet studie: Door gebruik te maken knock-out muizen, kunnen de onderzoekers de specifieke rol van inhibitoire immuunreceptoren tijdens de immuunrespons bestuderen. Voor dit doel willen ze de SIRP knock-out muizen en wild type controles gebruiken. Tijdens het experiment zullen de muizen worden geïnfecteerd met het griepvirus en zullen ze het longweefsel, de hoeveelheid virusdeeltjes en de ontstekingsreactie bestuderen.

Titel studie: Necrostatin-1 administration after acute myocardial infarction in the mouse heart to prevent cell death

Blokkade van celdood door toediening van Nec-1 na een hartinfarct

DEC nummer: 2009.II.07.067

Achtergrond: Als gevolg van een hartinfarct treedt er celdood op van hartspiercellen, wat leidt tot functieverlies van het hart en wat uiteindelijk kan leiden tot hartfalen. Nec-1 is een middel dat celdood kan remmen en is mogelijk geschikt om te gebruiken als medicijn na een hartinfarct. Hiervoor is echter eerst onderzoek nodig dat nauwkeurig in kaart brengt wat het effect van Nec-1 is op zowel de korte als de lange termijn na een hartinfarct met betrekking tot cel overleving en de hartfunctie.

Doel/hypothese: Dit onderzoek heeft als doel om in kaart te brengen of Nec-1 een positief effect heeft op de hartfunctie na een hartinfarct, zodat het wellicht als medicijn kan worden gebruikt na een hartinfarct.

Opzet studie: Voor dit onderzoek gebruiken de onderzoekers muizen waarbij ze een hartinfarct nabootsen. Vervolgens wordt de behandeling gestart die bestaat uit het toedienen van Nec-1, of het toedienen van Nec-1 in combinatie met een ander middel dat celdood tegen gaat. Helaas is er voorsnog geen goed alternatief, omdat cellen in celweek niet de situatie kunnen nabootsen die betrouwbare informatie geven over de reactie op Nec-1 in het beschadigd hart.

Titel studie: Drug target identification in arteriogenesis

Targets voor neovascularisatie

DEC nummer: 2009.II.07.068

Achtergrond: Het stimuleren van vaatgroei is tegenwoordig algemeen bekend als een manier om een verstopping in een slagader te omzeilen. Er zijn al verschillende factoren bekend die de groei van vaten kunnen versnellen, echter ze hadden niet het gewenste resultaat wanneer ze bij mensen werden toegepast. Daarom is het van belang op zoek te gaan naar andere factoren die vaatgroei kunnen verbeteren en waar mogelijk in de toekomst wel medicijnen van kunnen worden gemaakt.

Doel/hypothese: Doel van de studie is het vinden van nieuwe factoren die mogelijk kunnen worden gebruikt in medicijnen om vaatgroei te verbeteren.

Opzet studie: Het groeien van bloedvaten is een ingewikkeld proces waarbij veel, nog onbekende, factoren een rol spelen. Doel van deze studie is het identificeren van deze factoren zodat ze later als medicijn gebruikt zouden kunnen worden. Helaas is het nog niet mogelijk om de groei van bloedvaten na te bootsen in een lab wat het gebruik van proefdieren noodzakelijk maakt. De aangevraagde proefdieren zullen een afsluiting van de beenslagader ondergaan, waardoor het groeien van bloedvaten gestimuleerd zal worden. Op verschillende tijdstippen na afsluiting zal in het weefsel gezocht worden naar factoren die hierbij een rol spelen.

Titel studie: In stand houden Dictyocaulus viviparus (longworm) stam

DEC nummer: 2008.II.01.008

Achtergrond: Voor experimenteel werk met parasieten, in dit geval nematoden (rondwormen), is een levende stam van infectieuze larven nodig. Deze larven hebben niet het eeuwige leven en dienen dus van tijd tot tijd te worden gepasseerd door de natuurlijke gastheer om een volgende generatie te verkrijgen. De frequentie is enigszins afhankelijk van de wormsoort. Hier gaat het om de runder-longworm Dictyocaulus viviparus. Voor deze soort is een twee-jaarlijkse passage nodig om een levensvatbare stam in stand te kunnen houden. Hierdoor wordt de mogelijkheid behouden om onderzoek te doen naar parasiet-gastheer interacties.

Doel/hypothese: Het doel van de studie is het in stand houden van een levensvatbare en infectieuze stam van de runder longworm Dictyocaulus viviparus.

Opzet studie: Een donorkalf wordt geïnfecteerd met infectieuze larven, in zulke aantallen dat er geen ziekte door ontstaat. Nadat de larven volwassen zijn geworden, gaan ze eieren produceren. Deze eieren komen na ophoesten en inslikken terecht in het maagdarmkanaal waar ze larven worden. Deze larven worden uitgescheiden in de mest. Gedurende een periode van enkele weken wordt die mest verzameld om zo aan een nieuwe generatie longwormlarven te komen. De gehele procedure vergt maximaal 2 maanden, waarbij twee kalveren worden gebruikt. Deze twee zijn nodig om zeker te stellen dat tenminste één kalf voldoende larven oplevert.

Titel studie: Role of non-DC processed antigens in priming of CD8 T-cell responses

De rol van andere afweercellen dan DCs bij de bewerking van antigenen die zorgen voor het induceren van een afweerreactie door CD8 T cellen

DEC nummer: 2007.II.02.046/vervolg1

Achtergrond: CD8 T cellen spelen een belangrijke rol bij de afweer tegen ziekteverwekkers. Voor het opwekken van CD8 T cel reacties is herkenning nodig van eiwitfragmenten (peptiden) afkomstig van ziekteverwekkers. Peptiden worden gemaakt bij de afbraak van eiwitten door proteasomen en worden gepresenteerd op antigeen presenterende cellen (bijv DCs). Het is nog niet bekend door welke cellen de peptiden, die uiteindelijk door DCs gepresenteerd worden aan het immuunsysteem, worden gemaakt. De onderzoekers willen aantonen in welke celtypen, anders dan de DC, de peptiden gemaakt kunnen worden om CD8 T cel reacties op te wekken.

Doel/hypothese: Door middel van het terugbrengen van genen (die nodig zijn voor het maken van de peptiden) in specifieke celtypen in muizen die deze genen niet hebben, willen de onderzoekers aantonen of 1) DCs, 2) macrofagen, 3) andere celtypen nodig zijn voor het maken van de peptiden die gepresenteerd worden aan CD8 T cellen voor het opwekken van een afweerreactie.

Opzet studie: De onderzoekers willen genen die nodig zijn voor het maken van peptiden terugbrengen in specifieke celtypen van muizen waarin deze genen uitgeschakeld zijn. Op die manier zijn ze in staat om peptiden te laten maken door één celsoort (in een muis). Wanneer de muizen geïnfecteerd worden en er een reactie gemeten kan worden van CD8 T cellen tegen een peptide, weten de onderzoekers dat de celsoort die de genen had om de peptiden te maken inderdaad betrokken is bij de productie van de peptiden. Op die manier willen ze erachter komen welke celtypen de peptiden kunnen maken. Omdat meerdere celtypen een rol spelen in het hele proces van CD8 T cel reacties, kunnen de onderzoekers dit alleen in een levend organisme (muis) aantonen.

Titel studie: Evasion molecules in Staphylococcal Bovine Mastitis Vaccines

Vaccinatie tegen uierontsteking bij de koe

DEC nummer: 2009.II.07.069

Achtergrond: Uierontsteking bij de koe komt veel voor bij melkkoeien. Uierontsteking bij koeien kan veroorzaakt worden door een bacterie (Staphylococcus aureus). Deze bacterie kan ook ziekte

veroorzaken bij mensen. Het meest bekend is de ziekenhuisbacterie (MRSA). Deze bacteriën zijn niet erg gevoelig voor antibiotica en dit probleem van resistentie wordt steeds ernstiger. Daarom is het belangrijk te zoeken naar behandelingen die niet afhankelijk zijn van antibiotica. Vaccinatie tegen ziekteverwekkers is een goede, veilige en kosteneffectieve manier om infectieziekten te bestrijden.

Doel/hypothese: Eiwitten van *Staphylococcus aureus*, die het immuun systeem beïnvloeden, zijn essentieel om een goed werkend vaccin te maken tegen uierontsteking bij de koe.

Opzet studie: Om te onderzoeken of de groep eiwitten van *Staphylococcus aureus* die het immuun systeem beïnvloeden gebruikt kunnen worden in een vaccin tegen uierontsteking is het noodzakelijk om te testen of deze eiwitten door het immuun systeem herkend worden en leiden tot een specifieke antilichaam respons.

Titel studie: Diffusie gewogen beeldvorming, T2-gewogen en late-contrast enhancement MRI na myocardinfarct in de muis

Testen van nieuwe MRI technieken om een beter beeld te krijgen van de schade bij een hartaanval

DEC nummer: 2009.II.07.070

Achtergrond: Bij een hartaanval gaan hartspiercellen dood en blijven sommige nog in leven. Tot op dit moment zijn die twee niet goed van elkaar te onderscheiden. Het ontwikkelen van onderscheidende technieken is van belang om een evt. behandeling daarop aan te kunnen passen.

Doel/hypothese: Het vergelijken van kwaliteit van nieuwe MRI technieken met tot dusver gangbare technieken. Met MRI technieken als Diffusie en T2 opnamen is een beter onderscheid te maken tussen dood en levensvatbaar weefsel dan met de gangbare methoden m.b.v. contrastmiddelen.

Opzet studie: De onderzoekers gebruiken muizen die een hartaanval ondergaan, waarna een MRI scan van het hart gemaakt wordt. De verkregen beelden vergelijken ze met een standaard weefselkleuring waarmee ze celdood en levend weefsel kunnen onderscheiden. Alternatieve methoden (bijv. celkweek) leveren in dit geval onvolledige informatie en zijn daardoor helaas geen optie.

Titel studie: De rol van statine therapie op cytokine productie in de long.

DEC nummer: 2008.II.03.031/vervolg1

Achtergrond: Long ischemie-reperfusie schade (LIRS) is een ernstige complicatie die kan ontstaan na long transplantatie. LIRS wordt gekenmerkt door een heftige immuunreactie, influx van ontstekingscellen, oedeemvorming, en ernstige ademhalingsproblemen.

Doel/hypothese: In dit onderzoek willen de onderzoekers bekijken of ze deze ontstekingsreactie kunnen remmen met behulp van statines. Statines worden veelvuldig voorgeschreven als cholesterol-verlagende middelen; echter het is ook bekend dat statines anti-inflammatoir zijn.

Opzet studie: Omdat het model voor LIRS zo complex is hebben de onderzoekers een proefdiermodel nodig om de ingewikkelde immunologische reactie na LIRS en de rol van statines hierop te onderzoeken. Ratten worden voor operatie behandeld met statine. Volgens worden de ratten onder anesthesie gebracht, waarna de ratten aan de beademing worden gelegd. De bloed- en luchttoevoer naar de linkerlong wordt een bepaalde tijd afgeklemd en vervolgens weer open gezet. De shamdieren ondergaan een operatie zonder afklemming. De dieren worden na een bepaalde tijd dat de lucht- en bloedtoevoer weer normaal is gedood. Longen en andere organen worden gebruikt voor verdere analyse.

Titel studie: The effect of M2 vaccination on Avian Influenza transmission between animals

Het effect van M2 vaccinaties op transmissie van Aviair Influenza tussen dieren

DEC nummer: 2008.II.03.028

Achtergrond: Pluimvee is erg gevoelig voor infecties aan het respiratoir systeem zoals vogelgriep (aviaire influenza). Deze infecties zijn potentieel ook gevaarlijk voor mensen en veroorzaken grote economische verliezen in de pluimvee-industrie. Voor de ontwikkeling van nieuwe vaccins is het van belang om meer kennis te verkrijgen van de immunologie van de gezonde en de met vogelgriep geïnfecteerde kip. Door te vaccineren met het M2 eiwit van het vogelgriep virus, trachten de onderzoekers het afweersysteem van de kip te activeren om zodoende de kip te beschermen tegen vogelgriep en de verspreiding van het virus naar andere dieren en mensen te voorkomen.

Doel/hypothese: Het doel van deze proef is het effect van vaccinaties te testen op verspreiding van het vogelgriep virus. Vaccinatie zal gebeuren met het M2 eiwit van het vogelgriepvirus. Hierna zal gekeken worden of geïnfecteerde dieren het virus over kunnen dragen op contact dieren.

Opzet studie: Dieren worden gevaccineerd met het M2 eiwit van het vogelgriepvirus en krijgen later nog een booster om het effect van deze vaccinatie te versterken. Na een challenge met laag pathogene vogelgriep worden de dieren paarsgewijs gehuisvest, steeds een geïnfecteerd dier met een contact dier. Indien de geïnfecteerde dieren niet geheel beschermd zijn door de vaccinatie, zal er een transmissie van het virus plaatsvinden. Zowel immunologische parameters als transmissieparameters zullen bepaald worden.

Titel studie: Mechanisms of thereapeutic actions of antiCD20 antibodies in the EL4-CD20 intraperitoneal model

Werkingsmechanismes van anti-tumor antistoffen

DEC nummer: 2008.II.10.088/vervolg1

Achtergrond: Antistoftherapie is een nieuwe behandelingsmethode voor kankerpatiënten. Het is van belang meer te weten te komen over het werkingsmechanisme van antistoffen. Antistoffen kunnen op meerdere manier tumor doden. Bijvoorbeeld direct waarbij de tumorcel door het binden aan hun target worden gedood. Daarnaast kunnen antistoffen immuuncellen of immuueiwitten activeren die ervoor zorgen dat de tumor gedood wordt. Op dit moment is niet volledig in kaart gebracht welk mechanisme het meest belangrijk is in de patiënt.

Doel/hypothese: Het doel van de studie is het relatief belang van de mogelijke werkingmechanismen van anti-tumor antistoffen te onderzoeken in een "kort" tumor model.

Opzet studie: De onderzoekers gaan in hun muismodel het relatief belang van verschillende anti-tumor mechanismes uittesten. Dit onder andere met behulp van muizen die genetisch zodanig zijn gemodificeerd dat ze bepaalde immuunmoleculen missen.

Titel studie: Comparing D2O and D-glucose as labelling methods for determining T cell turnover

Aanmaak, sterfte en levensduur van T cellen

DEC nummer: 2007.II.06.037

Achtergrond: Er is veel controverse wat betreft de levensduur, productie- en sterftesnelheid (ofwel turnover) van zowel humane als muizen T cel populaties. Hierdoor blijven een aantal belangrijke vragen grotendeels onbeantwoord zoals: hoe wordt de grootte en diversiteit van de T celpopulatie gehandhaafd? Hoe wordt het immunologisch geheugen in stand gehouden? Etc. Er wordt veel onderzoek gedaan naar de effecten van ziekten (HIV, rheumatoïde arthritis) of de gevolgen van therapeutische interventies (chemotherapie, stam-cel transplantaties) op de kinetiek van de T cel pool. Helaas is er zelfs over de kinetiek in een gezonde situatie al geen eenstemmigheid, en blijven dus veel vragen onbeantwoord.

Doel/hypothese: In deze studie wordt onderzocht wat de beste manier is om de turnover parameters van T cellen te bepalen. De onderzoekers kunnen zo hopelijk de controverse in de literatuur verklaren en met correcte schattingen van deze turnover komen.

Opzet studie: Momenteel is de beste methode om T cel turnover te bestuderen het gebruik van stabiele isotopen (zwaar water [D₂O] en zwaar glucose [D-glucose]). Deze worden ingebouwd in het DNA van delende cellen, waarna de mate van inbouw van deze isotopen kan worden gebruikt om productie- en sterfteparameters van cellen te berekenen. Omdat verschillende labs wereldwijd met uiteenlopende resultaten zijn gekomen wordt nu onderzocht hoe de manier van labelen invloed kan hebben op schattingen van deze parameters.

Titel studie: CD8+ T cell responsen tegen aviare influenza in de natuurlijke gastheer van aviare influenza: de kip

Zorgen influenza specifieke kippen CD8+ T cellen voor bescherming tegen een nieuwe infectie met het vogelgriep virus?

DEC nummer: 2007.II.06.142/vervolg2

Achtergrond: De huidige vaccins die gebruikt worden om tegen influenza te vaccineren bieden suboptimale bescherming en beschermen tegen slechts één enkele influenzastam. Het griepvirus verandert snel zijn oppervlakte eiwitten om aan het immuunsysteem te ontsnappen. De huidige vaccins induceren vooral antistoffen en bieden kruisbescherming tegen verschillende influenza

stammen. Daarnaast veranderen de eiwitten die door CD8 T cellen herkend worden minder snel waardoor het immuunsysteem beter in staat is het virus op te ruimen. Op deze manier kunnen CD8+ T cellen mogelijk beschermen tegen een nieuwe infectie met het vogelgriep virus.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is vast te stellen of er CD8+ T-cellen bestaan die geactiveerd kunnen worden door het influenza virus. Als deze cellen aanwezig zijn wordt vervolgens gekeken of ze kunnen beschermen tegen een nieuwe infectie met het vogelgriepvirus. Deze kennis kan toegepast worden in vaccin ontwikkeling.

Opzet studie: In deze studie zullen drie weken oude kippen geïnfecteerd worden met influenza. Op verschillende tijdstippen na infectie worden long, milt en bloed verzameld. Uit deze organen worden cellen geïsoleerd en in het lab wordt vervolgens onderzocht op welk tijdstip CD8+ T cellen in de verschillende organen aanwezig zijn en of deze cellen specifiek zijn voor het influenza virus. Omdat er geen cellijnen beschikbaar zijn met dezelfde eigenschappen als de kippencellen, kunnen we deze studie niet zonder proefdieren doen.

Titel studie: Het ontwikkelen en valideren van goede meetmethoden (in BUXCO en EMKA opstelling) in een mild en een zwaar astma model in de muis.

DEC nummer: 2009.II.08.072

Achtergrond: In deze studie worden luchtwegparameters (o.a. Penh) gemeten met behulp van de BUXCO in geanestheerde en trachea-gecannuleerde muizen (in een mild of zwaar astma model) om de bijdrage van de neus aan de totstandkoming van deze responsen alleen via de trachea te laten verlopen. De Penh, gemeten in de BUXCO, wordt in de literatuur sterk bekritiseerd, en wordt in deze vervolgstudie aanvullend gevalideerd om tot wetenschappelijk verantwoorde uitspraken te komen omtrent het al dan niet meten van luchtwegparameters en maten voor bronchconstrictie (Penh) met behulp van de BUXCO. Tevens zal het kostbare zware model ter vergelijking staan aan een nieuw minder duur "severe" model.

Doel/hypothese: Penh metingen in de BUXCO in geanestheerde trachea-gecannuleerde muizen (neus-effect wordt uitgesloten) zijn nodig om tot een geslaagde validatie van de BUXCO te komen. Deze metingen zijn nodig voor een "mild" en een "severe" astmamodel, waarbij het zware model tevens wordt vergeleken (ook in EMKA) met een nieuw model waarin de modelkosten sterk zijn gereduceerd met behoud van effectiviteit.

Opzet studie: Muizen zullen controle- of ovalbumine (ova (mild model) of TNP-ova (zwaar model)) gesensibiliseerd worden en ovalbumine (ova of TNP-ova-IgE) gechallenged. Bronchoconstrictie (Penh) wordt gemeten in de BUXCO of in de EMKA (nieuw zwaar model) in al dan niet geanestheerde, trachea gecannuleerde dieren. In deze proefopzet kiezen de onderzoekers ervoor om het intacte dier te gebruiken, omdat de processen die optreden tijdens een allergische reactie (op cel-, weefsel- en lichaamsniveau) niet anders dan in proefdieren bestudeerd kunnen worden en zij geïnteresseerd zijn in de interactie tussen farmacologie en pathofysiologie.

Titel studie: Instandhouding tekenkolonies

DEC nummer: 2008..II.07.068

Achtergrond: Teken en door teken overgebrachte ziekten leveren wereldwijd problemen op voor de gezondheid van dieren en mensen. De ziekte van Lyme, babesiosis and anaplasmosis zijn voorbeelden van ziekten die zoal overgebracht kunnen worden door teken. Daarnaast kunnen teken ook economische verliezen veroorzaken in de veeproductie door bijvoorbeeld leerschade en verminderde productie t.g.v. bloedverlies en de door teken overdraagbare ziekten in voornamelijk ontwikkelingslanden. Het Utrecht Centrum voor Tekengebonden Ziekten (UCTD) doet onderzoek naar deze ziektes die door teken worden overgebracht en houdt zich bezig met het ontwerpen van vaccines gericht tegen de teken zelf.

Doel/hypothese: Het aanhouden van diverse tekenkolonies t.b.v. andere onderzoeksprojecten en onderwijs.

Opzet studie: Voor het aanhouden van tekenkolonies moeten op gezette tijden teken gevoed worden om te voorkomen dat de teken verhongeren. Op gezette tijden worden de teken hiervoor geplaatst op konijnen en/of runderen. De teken leveren veel studiematerialen op zoals bijvoorbeeld tekenweefsel of tekenspeeksel. Deze materialen zullen gebruikt worden binnen een aantal onderzoekslijnen.

Titel studie: Evaluatie van de veiligheid en efficiëntie van de Circuport systeem (aanprikknop).

DEC nummer: 2009.II.08.073

Achtergrond: De populatie van dialysepatiënten is in de laatste drie decennia drastisch veranderd. Arterioveneuze shunt is de beste keuze voor dialyse. Indien de ader niet geschikt is, wordt een kunststofbuis gebruikt. Een alternatief hiervoor is Circuport.

Doel/hypothese: Deze aanprikknop zal de nierpatiënt in staat stellen om te dialyseren waar een geschikte slagader en ader beschikbaar is. Deze slagader en ader hoeven zich niet dicht bij elkaar te bevinden. Door de continue flow is de kans op infectie sterk gereduceerd.

Opzet studie: Met een dierenmodel wordt getracht de bruikbaarheid en veiligheid van de aanprikknop te testen. De mate van de doorgankelijkheid na 4 weken wordt in deze pilot studie onderzocht.

Titel studie: In vivo functies van LRP1 en ApoR2**DEC nummer: 2007.II.02.065**

Achtergrond: Het anti-fosfolipiden syndroom is de meest voorkomende risicofactor voor trombose. De onderzoekers hebben in vitro een eiwit geïdentificeerd die een belangrijke rol lijkt te spelen in de oorzaak van trombose bij deze aandoening. Ze willen nu graag weten of in vivo dit eiwit ook belangrijk is, omdat het een goede kandidaat kan zijn om geneesmiddelen tegen te ontwikkelen.

Doel/hypothese: Welke rol speelt LRP8 (ApoER2) bij het ontstaan van trombose?

Opzet studie: Door gebruik te maken van muizen die een specifiek eiwit missen (LRP8) kunnen de onderzoekers bepalen hoe belangrijk dit eiwit is bij het ontstaan van de klinische complicaties die behoren bij het anti-fosfolipiden syndroom.

Titel studie: Immunogeniciteit van gestrest humaan therapeutisch insuline**DEC nummer: 2009.II.08.074**

Achtergrond: Bij de productie van therapeutische eiwitten is het doel ze zo identiek mogelijk te maken aan dezelfde eiwitten die in het menselijk lichaam voorkomen. Dit zorgt ervoor dat het immuunsysteem de therapeutische eiwitten niet herkent als lichaamsvreemd en er dus geen immunoreactie ontstaat. Helaas kunnen de therapeutische eiwitten wel een immunoreactie opwekken en dus resulteren in de productie van antistoffen. Deze antistoffen kunnen de effectiviteit van de therapie verlagen en resulteren in zeer ernstige bij-effecten. Het onderliggend mechanisme van de immunogeniciteit is onbekend, maar er zijn sterke aanwijzingen dat aggregatie van het therapeutisch eiwit een sleutelfactor is in immunogeniciteit.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen de kennis verbreden naar meer therapeutische eiwitten (insuline) om te bewijzen dat aggregatie een sleutelfactor is. Aggregatie wordt bereikt door het stressen van insuline. Vervolgens worden de geaggregeerde formuleringen getest, om de formulering te vinden die de tolerantie kan breken, zodat de onderzoekers het immunologische mechanisme verder kunnen onderzoeken.

Opzet studie: Transgene (humaan insuline tolerante) dieren worden behandeld met verschillende gestreste insuline. Hiervoor zullen anti-geneesmiddel antilichamen worden bepaald om de formulering te identificeren die in staat is de tolerantie te doorbreken. Om te testen of gestreste formuleringen nog steeds in staat zijn om een immunorespons op te wekken, en of ze niet compleet kapot gegaan zijn tijdens de stress procedures (zoals verhitten), hebben de onderzoekers non-transgene dieren nodig (die niet tolerant zijn) als controles. Alleen bij vergelijking met non-transgene dieren kunnen ze concluderen dat een specifieke formulering de tolerantie gebroken heeft in de transgene dieren. Het zijn geen in vitro modellen voor beschikbaar.

Titel studie: Onderzoek naar de route van antigeen presentatie in dendritische cellen**DEC nummer: 2008.II.05.040**

Achtergrond: Infectie met Respiratoir Syncytial Virus (RSV) vormt een probleem voor met name premature zuigelingen en ouderen. Op het moment is er nog geen veilig en effectief vaccin beschikbaar.

Doel/hypothese: Om een goed en veilig vaccin te ontwikkelen is het van groot belang om te weten welke cellen en welke receptoren aan het oppervlak van deze cellen, uit het immuunsysteem, betrokken zijn bij het genereren van een effectieve immunorespons.

Opzet studie: De onderzoekers hebben in voorgaande experimenten laten zien dat Fc receptoren (antistof bindende moleculen aanwezig op immuuncellen) belangrijk zijn voor het activeren van T-cellen. De vervolgstap is om naar het exacte mechanisme te kijken, dus hoe en via welke route antigeen wordt gepresenteerd aan T-cellen, welke vervolgens de geïnfecteerde cellen lyseert en opruimt. Het is bovendien aangetoond in andere virusmodellen dat antilichamen ook onder bepaalde omstandigheden de infectie kunnen verhogen. Of dit mechanisme ook voor RSV op gaat zal worden bestudeerd.

Titel studie: De T-lymfocyt als regulator van de immunorespons**DEC nummer: 2009.II.08.075**

Achtergrond: Met deze studie willen de onderzoekers de opname van de peptide verbeteren door de peptide te combineren met vaccine delivery systemen (nanopartikels). Deze systemen zijn beschreven in de literatuur en zijn in staat de opname van peptide te verhogen en zo het immuunsysteem beter te activeren. Recent hebben de onderzoekers drie verschillende vaccine-delivery- systemen getest (PLGA

(poly-lactic-co-glycolic acid), PLGA-TMC (N-Trimethyl chitosan), TMC-TPP (tripolyphosphate) door ze te combineren met Ovalbumine (OVA) of muis HSP peptide.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is het karakteriseren van geactiveerde T en B lymfocyten, die na nasale toediening van OVA of HSP-gebaseerde nanopartikels geïnduceerd kunnen worden.

Hebben deze lymfocyten een tolerogeen fenotypen en zijn ze in staat om overgevoelighedsreacties of artritis te onderdrukken in muizen?

Opzet studie: 1) OVA-specifieke T cel transfer studies worden uitgevoerd om in T en B lymfocyten te karakteriseren die na nasale behandeling met OVA-nanopartikels geïnduceerd kunnen worden (effector of tolerogene response?). 2) DTH-response, testen of de OVA-partikels in staat zijn om in vivo een T-helper-1 overgevoelighedsreactie te onderdrukken na nasale vaccinatie. 3) Muis HSP peptide nanopartikels testen in een artritis muismodel. Als de onderzoekers HSP-peptide combineren met de partikels en nasale toediening kunnen ze dan HSP-specifieke tolerogene T cellen aantonen en zijn deze specifieke cellen in staat om de ontwikkeling van artritis te onderdrukken?

Titel studie: De beschermende rol van een commensale darmbacterie (CRIB) in experimentele acute pancreatitis

DEC nummer: 2008.II.11.111

Achtergrond: Bij een acute alvleesklierontsteking treedt er gemakkelijk bloedvergiftiging op, omdat bij deze patiënten de samenstelling van de bacteriën in de darm en de darmbarrière verstoord zijn.

Hierdoor kunnen potentieel schadelijke darmbacteriën uitgroeien, en in het bloed belanden. In een eerder gedaan experiment resulteerde de toediening van een speciaal voor dit ziektebeeld ontwikkeld probioticum aan ratten, in een 100-voudige reductie van de bacteriële overgroei in de twaalfvingerige darm, en in verminderde lekkage van darmbacteriën naar het bloed. Dit had als gevolg dat deze ratten een betere algemene gezondheid hielden.

Doel/hypothese: Moleculair microbiologisch onderzoek leerde dat het probioticum een nog niet eerder ontdekte nuttige darmbacterie stimuleert. Deze bacterie is inmiddels geïsoleerd en CRIB genoemd. Binnen dit project gaat onderzocht worden of ratten nog beter beschermd kunnen worden door de specifieke toediening van CRIB.

Opzet studie: In dit onderzoek zal opnieuw het rattenmodel voor acute alvleesklierontsteking gebruikt worden, waarbij er in dit geval dagelijks CRIB toegediend zal worden aan de ratten om het beschermende effect van deze bacterie te bestuderen. In dit experiment zullen de effecten van CRIB vergeleken worden met een placebo-product en het probioticum dat in de eerdere experimenten met dit rattenmodel gebruikt is.

Dit experiment is nodig om deze bacterie te testen met het oog op toekomstige humane toepassingen.

Titel studie: "C1-esterase remmer" verlaagt de acute afweerreactie onder andere door het verhogen van de productie van de ontstekingsremmende mediator Interleukine-10.

DEC nummer: 2009.II.08.076

Achtergrond: Een ongecontroleerde afweerreactie, zoals na een ernstige verwonding, kan schade geven aan gezond weefsel en organen. Door het verminderen van deze afweerreactie trachten de onderzoekers deze complicatie te voorkomen. De C1-esterase remmer (C1 INH) is een lichaamseigen eiwit dat de afweerreactie kan remmen. Toediening van hoge doseringen C1 INH heeft een gunstig effect bij ziektebeelden ten gevolge van een ernstige acute ontstekingsreactie.

Doel/hypothese: In deze studie proberen de onderzoekers te achterhalen op welke wijze C1 INH de ontstekingsreactie remt. Door het werkingsmechanisme van dit eiwit te achterhalen, is het mogelijk dit eiwit als ontstekingsremmend geneesmiddel breder toe te passen.

Hoge concentratie C1 INH kan de acute afweerreactie remmen door het verhogen van de productie van de ontstekingsremmende mediator Interleukine-10. De concentratie van deze mediator zal alleen stijgen, wanneer er sprake is van een ontstekingsreactie.

Opzet studie: Door het toedienen van een substantie van de bacteriewand aan muizen wordt een acute ontstekingsreactie uitgelokt. De ernst van de ontstekingsreactie wordt gemeten in muizen behandeld met C1 INH of placebo. De onderzoekers verwachten een verminderde ontstekingsreactie in de C1 INH behandelde groep. Dezelfde proef uitgevoerd in muizen die interleukine-10 niet kunnen produceren. Verwacht wordt dat de afweerreactie in deze groep niet geremd wordt door C1 INH, omdat in deze groep er geen toename zal zijn van interleukine-10 door C1 INH. Door het gebruik van

proefdieren (in dit geval Interleukine-10 deficiënte muizen) kunnen de onderzoekers de rol van Interleukine-10 in de remmende werking van C1 INH onderzoeken.

Titel studie: Allogene mesenchymale stamcel (MSC) transplantatie na myocardiale ischemie

DEC nummer: 2008.II.01.002/vervolg2

Achtergrond: Na een hartinfarct is een deel van de hartspier afgestorven. Het kan daardoor ernstig verzwakt raken en een levenbedreigend falen van het hart kan ontstaan (20-30% kans).

Doel/hypothese: Het inbrengen van stamcellen (onrijpe cellen) na een infarct zou voor nieuwvorming van vaten en weefsel kunnen zorgen ter plaatse van het afgestorven gebied. Hierdoor zou voorkomen kunnen worden dat functie verlies optreedt.

Opzet studie: In de huidige studie spuiten de onderzoekers stamcellen in het hart van een schaap, vlak nadat er een hartinfarct heeft plaats gevonden. De onderzoekers vervolgen het infarct en de hartfunctie gedurende 8 weken om te kijken of er verbetering optreedt na transplantatie van de cellen in vergelijking met het niet toedienen van cellen.

Titel studie: Cellbeads voor behandeling van een hartinfarct

DEC nummer: 2009.II.08.078

Achtergrond: Een hartinfarct leidt in veel gevallen tot een duidelijke afname van de hartfunctie. Het doel van de behandeling van een hartinfarct is dit te voorkomen.

Doel/hypothese: Het doel van dit onderzoek is de behandeling van een hartinfarct. Hiervoor worden bepaalde cellen toegediend, welke een medicijn aanmaken dat de negatieve gevolgen van een hartinfarct kan verminderen.

Opzet onderzoek: Varkens zullen worden behandeld met GLP-1 producerende cellen na een hartinfarct. Varkens zijn het best vergelijkbaar met mensen m.b.t. de gevolgen van een hartinfarct. In deze studie wordt gekeken naar de beste dosering van de cellen.

Titel studie: Regulatie van regulator T-cellen via de EGF-R

DEC nummer: 2009.II.08.077

Achtergrond: Een juiste regulatie van het afweersysteem is nodig om auto-immuunziekten te voorkomen. De onderzoekers hebben ontdekt dat de door hun geïdentificeerde groeifactor (Amphiregulin/AREG) daarbij een belangrijke rol speelt.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen aantonen dat regulator T-cellen die een receptor van een groeifactor tot expressie brengen door een receptor ligand (AREG) positief gestimuleerd worden, maar door een ander ligand (TGF α) negatief.

Opzet studie: Regulator T-cellen worden gesorteerd en met de verschillende groeifactoren behandeld. Daarna wordt de suppressieve capaciteit van deze regulator cellen in vitro door verschillende standaard proeven bepaald.

Titel studie: Comparision of in vivo half life of IgG and IgA therapeutic antibodies

Werkingsmechanismes van anti-tumor antistoffen

DEC nummer: 2009.II.08.079

Antistoftherapie is een nieuwe behandelingsmethode voor kankerpatiënten. Er zijn verschillende soorten antistoffen zoals IgM, IgD, IgG, IgA en IgE. In de mens komen IgG en IgA het meest voor in het bloed. Op dit moment zijn alle therapeutische antistoffen zijn van het IgG isotype, omdat deze het gemakkelijkst te maken is, en deze het meest stabiel is in bloed.

Echter, onderzoek in dit lab heeft aangetoond dat IgA antistoffen tumorcellen beter kunnen doden dan IgG. Dit moet eerst in muizen worden onderzocht, omdat de stap naar patiënten op dit moment nog te groot is. Eerst zullen de onderzoekers het werkingsmechanisme van IgA goed moeten onderzoeken in een humane IgA receptor muis.

Doel/hypothese: De onderzoekers denken dat IgA antistoffen sommige tumoren beter kunnen doden dan IgG antistoffen. In de mens is er een verschil in de stabiliteit van IgG en IgA antistoffen, dus daarom willen ze eerst onderzoeken hoe lang IgA in de circulatie van de muis blijft voor een optimale dosering in de toekomst. Daarnaast zullen zij controleren of de muis een immuunrespons ontwikkelt tegen de humaan IgA antistof.

De onderzoekers gaan verschillende type IgA en IgG antistoffen aan muizen toedienen. Na verschillende tijdstippen zal er bloed worden afgenomen om de concentratie van antistof in de bloed te bepalen met behulp van ELISA methode.

Titel studie: Bepaling van de rol van Protein Kinase B in de regulatie van homing van humane hematopoietische stamcellen naar het beenmerg

Onderzoek naar methodes om stamceltransplantatie procedures te verbeteren.

DEC nummer: 2007.II.01.021/vervolg1

Achtergrond: De ontwikkeling van bloedcellen is een gecompliceerd proces dat verstoord is bij patiënten met ernstige ziektes als bijvoorbeeld leukemie. Beenmergtransplantaties worden toegepast als therapie bij dit soort ernstige aandoeningen. Recentelijk is duidelijk geworden dat navelstrengbloed een veilig en makkelijk toegankelijk alternatief is voor het gebruik van beenmerg. Het nadeel van navelstrengbloed is de kleine hoeveelheid bloedstamcellen, waardoor momenteel alleen kleine kinderen behandeld kunnen worden. Er is dus grote behoefte aan alternatieve methodes om de transplantatie procedures te verbeteren waardoor met navelstrengbloed ook volwassenen behandeld kunnen worden.

Doel/hypothese: Het doel van dit project is om een methode te vinden waarmee de bloedstamcellen behandeld kunnen worden, voor de transplantatie, zodat deze cellen hun weg naar het beenmerg beter kunnen vinden. Hierdoor zullen er minder cellen nodig zijn voor per transplantatie.

Opzet studie: De onderzoekers hebben aangetoond dat remming van een eiwit genaamd PKB de migratie van bloedstamcellen naar het beenmerg bevordert. In deze studie wordt onderzocht of de migratie van deze stamcellen naar het beenmerg bevorderd kan worden zonder de ontwikkeling van deze cellen naar volwassen bloedcellen negatief te beïnvloeden. Hiervoor worden cellen voor de transplantatie behandeld met een PKB remmer. Aangezien deze processen afhankelijk zijn van factoren die buiten het lichaam niet na te bootsen zijn, zoals de stroming van bloed, de structuur van de vaatwand, groeifactoren, extracellulaire matrix eiwitten en cellen in het beenmerg is het noodzakelijk om de proeven in muizen uit te voeren.

Titel studie: ACDC-3basaal

DEC nummer: 2009.II.09.080

Achtergrond: De huidige methoden met radiofrequente (RF) ablatie voor atriumfibrilleren hebben een succes percentage van maximaal 80 %, en velen hebben hier meerdere procedures voor nodig (1), kennen een reële kans op complicaties (2), en zijn tevens zeer langdurig (3).

Ablatie met direct current (DC) is een oudere methode, enkele decennia geleden voor de ogenschijnlijk verfijnde RF-technieken verlaten, maar kan voor het behandelen van atriumfibrilleren (longvene-isolatie) juist een zeer geschikte methode zijn; dit o.g.v. de eerdere ervaringen in het verleden, en de fysische werkzaamheid van deze methode. De onderzoekers verwachten met DC-ablatie een verbetering van alle drie genoemde aspecten van de behandeling.

Doel/hypothese: : (1) het bepalen van de effectiviteit van DC-shocks; onderzoek naar de grootte van de lesie (standaardisatie) door gelijkstroom (DC-shock); (2) Tijdens de procedure van terminatie willen de onderzoekers de lichaamsbeweging bij verschillende methoden en energiewaarden van DC-shocks bestuderen; dit is voor humane toepassing van belang.

Opzet studie: Vijf varkens worden onderzocht in 2 sessies: bij de eerste procedure worden DC-shocks onder anaesthesie afgegeven op de buitenzijde van het hart (na operatief openen van de borstkas); bij de tweede procedure, na 3 weken, worden 9 shocks, van verschillende sterkte, in de linker boezem gegeven, t.b.v. de lichaamsbeweging tijdens de DC-shocks. Na terminatie volgt histologisch onderzoek, andere studiemethoden zijn dus niet geschikt of mogelijk. In deze studie naar de dosis-respons relatie van DC-ablatie wordt de complexe anatomie van de longvenen omzeild, maar wel met behoud van de natuurlijke klinische omgeving (myocard en bloed).

Titel studie: Effectiviteit van HemCon pleister na hartkatheterisatie om de bloeding vanuit de vatpunctie plek te stoppen

DEC nummer: 2009.II.09.082

Achtergrond: Hartkatheterisatie wordt bij honden voor minimaal invasieve behandeling van aangeboren hartafwijkingen regelmatig door dierenarts cardiologen uitgevoerd. Hiervoor wordt als toegang in een bloedvat geplaatste 2-4 mm dikke katheter (introducer) gebruikt. Na het ingreep wordt de introducer verwijderd en de wond van de bloedvat wordt 1. óf met een drukverband voorzien en de hond dagen lang gesedeerd, 2. óf wordt de bloedvat afgebonden.

Doel/hypothese: Met het gebruik van een nieuwe product (HemCon pleister) zou de bloeding vanuit de bloedvat na het verwijderen van de katheter binnen enkele minuten stoppen. Daarna zou de hond wakker kunnen worden zonder enige vorm van beperking.

Opzet studie: Eerst wordt een bloedmonster afgenomen om de stollingstijden te bepalen; tijdens het onderzoek gaan de onderzoekers de echte situatie nadoen: onder algehele anesthesie wordt een introducer (9 French) in de rechter en een andere introducer (9 French) in de linker a. femoralis geplaatst; de plaatsing vindt volgens Seldinger techniek plaats; daarna worden beide introducers verwijderd, vervolgens wordt aan de ene kant het bloedvat met HemCon pleister dichtgehouden, terwijl de andere kant met een steriele gaasje het bloedvat wordt dichtgedrukt; de tijd tot het stoppen van de bloeding wordt gemeten; mocht de bloeding niet stoppen dan wordt het bloedvat chirurgisch afgebonden; herhaling na 2 weken op de v. femoralis (zelfde opzet).

Titel studie: Vergelijking tussen BrdU en D2O als labelingstechniek voor de bepaling van lymfocyten turnover

Aanmaak, sterfte en levensduur van lymfocyten

DEC nummer: 2009.II.09.083

Achtergrond: Er is veel controverse wat betreft de levensduur, productie- en sterftesnelheid (ofwel turnover) van zowel humane als muizen T cel populaties. Hierdoor blijven een aantal belangrijke vragen grotendeels onbeantwoord zoals: hoe wordt de grootte en diversiteit van de T celpopulatie gehandhaafd? Hoe wordt het immunologisch geheugen in stand gehouden? Etc. Er wordt veel onderzoek gedaan naar de effecten van ziekten (HIV, reumatoïde arthritis) of de gevolgen van therapeutische interventies (chemotherapie, stam-cell transplantaties) op de kinetiek van de T cel pool. Helaas is er zelfs over de kinetiek in een gezonde situatie al geen eenstemmigheid, en blijven dus veel vragen onbeantwoord.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen in kaart brengen wat de beste manier is om de turnover parameters van T cellen te bepalen. Ze kunnen zo hopelijk de controverse in de literatuur verklaren en met correcte schattingen van deze turnover komen.

Opzet studie: Momenteel is de beste methode om turnover te bestuderen het gebruik van stabiele isotopen (zwaar water [D2O] en zwaar glucose [D-glucose]). Deze worden ingebouwd in het DNA van delende cellen, waarna de mate van inbouw van deze isotopen kan worden gebruikt om productie- en sterfteparameters van cellen te berekenen. Oudere methodes als BrdU labeling zijn veelal toxisch, en het is dus maar de vraag of de natuurlijke dynamiek door zulke stoffen onaangestast blijft. Omdat verschillende labs wereldwijd met uiteenlopende resultaten zijn gekomen willen de onderzoekers bekijken hoe de manier van labelen invloed kan hebben op schattingen van deze parameters, en of een methode als BrdU labeling wel geschikt is.

Titel studie: Turnover of Recent thymic emigrants and truly naïve T cells in C57Bl/6 mice

Prenatale D2O labeling

DEC nummer: 2007.II.03.086

Achtergrond: T-cellen spelen een belangrijke rol bij ziekten als AIDS en reumatoïde arthritis. Om meer begrip te krijgen over deze ziekten en mogelijke behandelmethoden is het nodig om meer te weten te komen over de levensduur, productie- en sterftesnelheid van deze cellen (=turnover).

Doel/hypothese: De onderzoekers willen de turnover parameters van de verschillende T cel populaties bepalen en nagaan welke methode van toediening, dwz kort of lang, het meest betrouwbare resultaat geeft.

Opzet studie: Een goede methode om turnover te bestuderen is het gebruik van stabiele isotopen, zoals D2O, waardoor delende cellen gelabeld worden. De verschillende T cel populaties bevinden zich in de verschillende secundaire lymfoïde organen, wat het gebruik van proefdieren noodzakelijk maakt.

Titel studie: The role of the hemagglutinin-esterase protein in the pathogenesis and transmission of mouse hepatitis virus strain DVIM.

De rol van het coronavirus hemagglutinine-esterase eiwit tijdens de infectie en virusoverdracht

DEC nummer: 2009.II.09.084

Achtergrond: De eerste stap van elke virusinfectie is de aanhechting aan de gastheercel. Veel virussen, waaronder influenza, corona- en torovirussen gebruiken sialzuur als receptor. Sialzuur komt echter

niet alleen voor aan het oppervlak van de beoogde gastheercellen, maar ook op andere plekken in het lichaam (onder andere in de slijmlagen die onze luchtwegen en darmen beschermen). Om irreversibele aanhechting aan dit soort “valse” receptoren te voorkomen, zijn de virusdeeltjes van influenza-, corona- en torovirussen voorzien van een enzym, het hemagglutinine-esterase, dat sialzuurreceptoren kan vernietigen. Deze enzymen zijn potentiële targets voor de ontwikkeling van antivirale middelen.

Doel/hypothese: Doel van de studie is het ophelderen van de werking, de functie en het belang van het hemagglutinine-esterase eiwit tijdens de infectie en transmissie van coronavirussen.

Opzet studie: Muizen zullen worden geïnfecteerd (intranasaal) met wildtype MHV stam DVIM en met hiervan afgeleide mutanten met gedefinieerde veranderingen in HE. Het effect van deze mutaties op het verloop van de infectie en op de virustransmissie zal worden bestudeerd.

Titel studie: Spreiding en dynamiek van MRSA dragerschap bij vleeskalveren

DEC nummer: 2009.II.09.085

Achtergrond: MRSA (Methicilline Resistente Staphylococcus aureus) werd voorheen in Nederland vrijwel uitsluitend in ziekenhuizen aangetroffen en komt onder de algemene bevolking zeer weinig voor (< 1%). Sinds enkele jaren worden echter MRSA typen aangetroffen die buiten de ziekenhuizen circuleren. Recentelijk is een variant gevonden die geassocieerd wordt met varkens en vleeskalveren. Bij circa 28% van de vleeskalveren in Nederland en op maar liefst 88% van de vleeskalverhouderijen komt MRSA voor. Echter over de spreiding en dynamiek van MRSA dragerschap bij vleeskalveren is tot op heden nog weinig bekend. Dergelijke inzichten zijn groot belang om tot voorstellen te komen voor doelgerichte interventies.

Doel/hypothese: 1. Wat is de MRSA status van de kalveren bij binnenkomst op de bedrijven?

2. Hoe verloopt de ontwikkeling van MRSA dragerschap over de tijd bij individuele dieren (spreiding en dynamiek) en hoe kan dit vertaald worden naar groepsniveau?

Opzet studie: Van circa 400 kalveren afkomstig van 3 kalverhouderijen worden gedurende een periode van 20 weken 8x een neusswab en 3x een rectumswab afgenomen. De eerste metingen vinden plaats direct wanneer de kalveren op de kalverhouderij aankomen (circa 2 weken leeftijd) en de laatste metingen vinden plaats op circa 20 weken leeftijd. De kalveren die betrokken zijn in het onderzoek zullen allen in 1 eenheid/ruimte gehuisvest zijn. Inzicht in spreiding en dynamiek kan alleen verkregen worden door longitudinaal onderzoek waarbij het contact tussen de kalveren optimaal in kaart kan worden gebracht.

Titel studie: Pilot study to test an intranasal inoculation method with Streptococcus suis serotype 2

DEC nummer: 2009.II.09.086

Bepalen van de effecten van het in de neus aanbrengen van Streptococcus suis serotype 2 bij biggen als voorbereiding op onderzoek naar alternatieven voor antibiotica

Achtergrond: Infecties met de bacterie Streptococcus suis serotype 2 veroorzaken wereldwijd veel ziekte en sterfte bij biggen, maar ook bij mensen, en leiden tot veel antibiotica-gebruik in de varkenssector.

Doel/hypothese: Doel van dit onderzoek is om infecties met deze bacterie in de varkenshouderij te verminderen om zo het aantal ziektegevallen bij mens en dier en ook het antibioticumgebruik te reduceren. Veelbelovende alternatieven voor antibiotica zijn bacteriofagen (dat zijn virussen die bacteriën infecteren) en door bacteriofagen geproduceerde stoffen (lysines).

Opzet studie: Om het effect van alternatieven voor antibiotica te testen is een diervorm nodig. Als voorstudie moet getest worden of biggen via intranasale route besmet kunnen worden met Streptococcus suis serotype 2 en wat de effecten van deze besmetting zijn op de gezondheidstoestand van de biggen en op de verspreiding naar niet-besmette biggen.

Omdat de biggen vooraf gegarandeerd vrij moeten zijn van S.suis, worden ze verkregen via keizersnede en met alternatieve moedermelk, onder strikte hygiënische omstandigheden opgefokt. Op een leeftijd van 4 weken krijgt de helft van het aantal biggen in de neus S.suis gesprayed. Na 48 uur worden deze besmette biggen bij niet besmette biggen geplaatst (2 dieren per hok). Er wordt dagelijks beoordeeld wat de gezondheidstoestand van de dieren is en er worden in een periode van 4 weken een aantal amandel-schraapsels en speekselmonsters en bloedmonsters genomen van alle biggen om te testen of de bacterie besmetting of infecties veroorzaakt en of de bacterie wordt overgedragen van big naar big.

Titel studie: Activatie van NK cellen door transmembraan eiwitten van RSV en/ of PVM.

DEC nummer: 2007.II.11.218

Hoe worden longvirussen opgeruimd in het lichaam?

Achtergrond: Na een infectie kan het lichaam op verschillende manieren de virussen of bacteriën opruimen. Dit komt doordat binnengedrongen virussen en bacteriën herkend en opgeruimd worden door het afweersysteem.

Doel/hypothese: Een van de cellen van het afweersysteem die snel reageert op een infectie is de zogenoemde 'Natural Killer' cel. Hoe deze Natural Killer cel het virus opruimt is niet helemaal bekend. In de huidige studie willen de onderzoekers bepalen hoe 'Natural killer cellen' virussen kunnen herkennen.

Opzet studie: De onderzoekers gaan muizen infecteren met longvirussen. Dit zorgt ervoor dat verschillende afweercellen in de longen komen. Dit is een complex proces dat helaas niet in vitro na te bootsen is. De onderzoekers gaan deze afweercellen uit de longen halen, en vervolgens bekijken hoe de 'Natural Killer cellen' de longvirussen herkennen.

Titel studie: NK cell memory formation and specificity during infection

DEC nummer: 2007.II.02.048

Hoe maakt de afweer onderscheid tussen verschillende soorten influenza infecties?

Achtergrond: Het is bekend dat er na infectie met een bepaald type influenza virus bescherming zal zijn als het virus nog een keer tegen wordt gekomen. Echter, na infectie met een nieuw influenza virus, is er geen bescherming. Er is al veel bekend over welke cellen belangrijk zijn voor het vormen van dit zogenaamde geheugen. Onlangs zijn er een aantal publicaties verschenen waaruit blijkt dat de zogenaamde 'natural killer cellen', die ook deel uitmaken van de afweer, ook geheugen vormen.

Doel/hypothese: In de huidige studie willen de onderzoekers kijken of de 'natural killer cellen' geheugen vormen voor verschillende soorten influenza virussen

Opzet studie: De onderzoekers willen muizen gaan infecteren met twee totaal verschillende soorten influenza virus. Hierdoor zullen afweercellen naar de longen gaan om het virus op te ruimen. De onderzoekers willen deze cellen uit de longen halen en vervolgens bekijken of ze in vitro kunnen reageren op de verschillende soorten influenza virus, of juist niet.

Voor deze studie zijn muizen nodig, omdat de afweer tegen een virus een complex proces is waarvoor meerdere organen en cellen nodig zijn. Dit is niet in vitro na te bootsen.

Titel studie: Ontwikkeling en optimalisatie van methoden voor muizen MRI

DEC nummer: 2007.II.10.206

Achtergrond, doel: MRI is steeds belangrijker in hart- en vaatonderzoek. De voortdurende nieuwe ontwikkelingen stellen onderzoekers in staat om steeds efficiënter te meten. Het is van groot belang om bij te blijven en de nieuwe mogelijkheden te exploreren. Hiervoor zijn experimenten noodzakelijk. Door noodzakelijke triggering op hart- en ademprequentie zijn deze experimenten niet op weefsels of op dood materiaal uit te voeren.

Opzet studie: MRI is een relatief diervriendelijke methode en het ongerief voor het dier blijft beperkt. In plaats van het gebruik van meerdere dieren kan eenzelfde muis over langere periode gevolgd worden, wat over de hele linie een besparing van het proefdiergebruik kan opleveren. Optimalisatie leidt tot kwaliteitsvergroting en een kortere meettijd. Dat heeft zowel voordelen voor het gebruik in de klinische MRI als voor het proefdieronderzoek. In het merendeel van de experimenten zullen dieren alleen onder een lichte anesthesie gescand worden. Voor onderzoek naar hartinfarcten moet bij een aantal dieren operatief een hartinfarct worden aangebracht. Daarnaast zijn door invloeden van o.a. doorbloeding en hart- en ademprequentie deze experimenten niet op weefsels of op dood materiaal uit te voeren.

Titel studie: Januvia treatment and its effect on cardiac infarction

Invloed van Januvia behandeling op hartfunctie na infarct

DEC nummer: 2009.II.09.087

Achtergrond: Het verbeteren van de hartfunctie na een hartaanval blijft tot op de dag van vandaag een uitdaging om te behandelen. Januvia is reeds beschikbaar en goedgekeurd als medicijn voor suikerziekte en een gunstig effect van Januvia behandeling zou dan ook snel kunnen leiden tot nieuwe

behandelmethode in de kliniek. Eerder gevonden resultaten in een vergelijkbaar model in de muis waren veelbelovend en dit onderzoek in varkens zal de vertaalslag naar een behandeling voor mensen dan ook weer een stap dichterbij brengen.

Doel/hypothese: Bepalen van de effecten van Januvia behandeling op hartfunctie na infarct.

Opzet studie: Bij varkens zal een hartinfarct veroorzaakt worden door het afbinden van één van de hart-bloedvaten. De behandelgroep zal behandeld worden met Januvia waarna na drie weken de hartfunctie zal worden bepaald om te onderzoeken of Januvia hier een gunstig effect op heeft.

Aangezien het herstel van het hart na infarct door meerdere factoren geregeld wordt is het gebruik van proefdieren noodzakelijk aangezien de onderzoekers dit nog niet kunnen namaken op het lab.

Titel studie: Evaluatie van het effect van glycosylering op de immuunresponse tegen een recombinant, gezuiverd influenzavirus haemagglutinine (HA) antigeen

Influenza -gastheer interacties

DEC nummer: 2009.II.09.088

Achtergrond: Er is een nieuwe influenza A/H1N1 virus variant ontdekt die zeer snel pandemisch is geworden. Er dient zo snel mogelijk een geschikt vaccin te komen om mensen te kunnen beschermen tegen dit virus.

Doel/hypothese: Met deze dierproef willen de onderzoekers bepalen in welke mate de versuikering van het vaccin van invloed is op de immuunrespons.

Opzet studie: Muizen zullen geïmmuniseerd worden met influenzavirus antigenen die verschillen in hun versuikering. De immuunrespons zal vervolgens worden onderzocht.

Titel studie: Mechanisme van pro-aritmie, QT verlenging en TdP door pentamidine in de CAVB hond

DEC nummer: 2009.II.09.089

Achtergrond: Er zijn medicamenten die de tijd verlengen die het hart nodig heeft om samen te trekken en bloed rond te pompen. Op het ECG (hartfilmpje) is dit te zien als een QT-tijd toename. Deze verlenging is geassocieerd met hartritmestoornissen, al is een directe relatie niet aangetoond.

Toediening van pentamidine bij HIV patiënten leidde in enkele patiënten tot hartritmestoornissen.

Frappant is het moment waarop deze ontstaan: pas enkele dagen na toediening traden

hartritmestoornissen op. Via cellulair onderzoek zag men dat het hierbij niet om een blokkade van het K⁺-kanaal (IKr) gaat (normale actie van een medicament), maar dat het medicament de aanmaak en het in de membraan plaatsen van dit kanaal remt.

Doel/hypothese: Onderzoeken of pentamidine chronische QT-verlenging of QT gemedieerde ritme stoornissen (TdP) geeft, doordat het de trafficking van ion kanaal eiwitten, zoals Ikr en Ik1 beïnvloedt.

Opzet studie: Aritmieën zijn complexe uitingen van (en worden beïnvloed door) meerdere factoren (niet alleen op het niveau van een enkele cel, maar ook meer macroscopische zaken, zoals de elektrische geleiding over het gehele hart). Daarom zijn alle in vitro modellen te simplistisch en zijn alleen diermodellen complex genoeg om hartritmestoornissen te kunnen bestuderen. In dit geval worden er, onder anesthesie, aritmieën opgewekt in bastaardhonden, terwijl continu de elektrische signalen van het hart worden opgenomen.

Titel studie: Cell delivery and tracking in a porcine model of myocardial infarction;

Phase 2: Comparison between 3 clinical relevant delivery methods

Transplantatie en visualisatie van stamcellen in een ischemisch varkensmodel; Fase 2 vergelijking tussen 3 klinisch relevante injectietechnieken

DEC nummer: 2009.II.09.090

Achtergrond: Hartfalen is een complex van ernstige klachten en verschijnselen t.g.v een tekortschietende pompfunctie van het hart, uiteindelijk leidend tot de dood wanneer medicamenteuze behandeling niet meer effectief is. Hartfalen is een snel groeiend probleem: op dit moment zijn er in Nederland ± 860.000 patiënten met hartfalen. Zuurstofgebrek van de hartspier (ischemie/infarct) is de meest frequente oorzaak van hartfalen. De basis van hartfalen is de toenemende uitzetting en krachtverlies van het hart. De behandeling is voornamelijk symptomatisch van aard (o.a medicatie).

Een structurele therapeutische optie is het versterken van de hartspier door het aanbrengen van nieuwe hartspiercellen en vaten. Helaas heeft cel therapie tot nu toe een minimaal gunstig effect op de

knijpkracht van het hart laten zien. Dit wordt mogelijk veroorzaakt door verkeerde cel keuze en niet efficiënte injectietechnieken.

Doel/hypothese: In het kader van deze problematiek werd SMARTCARE opgezet: een onderzoeksprogramma (in 5 fasen) dat zich richt op optimalisatie van celtherapie voor hartfalen. In dit project wordt de beenmergcel mbv verschillende injectietechnieken in het hart van een proefdier gebracht.

Opzet studie: De cellen worden voorafgaand aan injectie voorzien van een label waarmee de onderzoekers de cellen kunnen traceren middels beeldvormend onderzoek. Deze studie wordt met varkens uitgevoerd vanwege de overeenkomsten met de mens en inzet van dieren is van belang ivm post-mortem onderzoek.

Onderzocht wordt of de ingebrachte cellen in het hartweefsel gaan zitten en overleven, en of ze zich verplaatsen naar andere organen. Het kunnen volgen en visualiseren van getransplanteerde stamcellen is van uitermate belang voor de volgende fasen in het project, en toekomstige klinische toepassingen.

Titel studie: Fok cMyBP-C -/- en +/- knock out muizen (GG2853)

Fok van cMyBP-C -/- en +/- knock out muizen t.b.v. onderzoek naar cardiale hypertrofie

DEC nummer: 2007.II.10.210

Achtergrond: Deze fok volgt op een saneringsprogramma van cMyBP-C knock out muizen en is bedoeld om dieren te leveren voor het onderzoek naar de ontwikkeling van hypertrofie van het hart (zie DECnr: 2007.II.02.038). Deze knock-out muis ontwikkelt bij het ouder worden cardiale hypertrofie en is daarom een bijzonder geschikt model voor dit onderzoek.

Opzet studie: De muizen zullen 4 keer gemeten worden in de MRI faciliteit. Om ongerief ten gevolge van de hypertrofie te voorkomen worden de dieren getermineerd voor ze 9 maanden oud zijn. Om zeker te zijn van voldoende dieren om het project naar wens te kunnen afronden is het van belang om tot het eind van de studie een kleine fok in reserve te houden (doel).

Titel studie: Role of CD200-CD200R in the immune anti-tumor response

De rol van CD200 in de anti-tumor immuunrespons

DEC nummer: 2009.II.09.091

Achtergrond: Het menselijke immuunsysteem is een natuurlijk mechanisme dat kankercellen herkent en verwijdert uit het lichaam. Dit proces is echter niet erg efficiënt. Sterker nog, het kan gemanipuleerd worden door de kankercellen. CD200 is een immuun-regulatorisch molecuul dat de immuunrespons inhibeert (bijvoorbeeld tijdens de anti-virale immuunrespons).

De onderzoekers denken dat CD200, als dat tot expressie gebracht wordt door de kankercellen, ook de immuunrespons tegen de kankercellen kan inhiberen. Ze hebben kort geleden ontdekt dat CD200 expressie op huidkankercellen de overlevingskansen van deze kankercellen vergroot, omdat de immuunrespons wordt afgezwakt.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen graag de rol van CD200 in de ontwikkeling van kanker onderzoeken, met name de rol die CD200 speelt in het manipuleren van de anti-tumor immuunrespons.

Opzet studie: De onderzoekers willen huidtumoren induceren bij muizen (wild type en CD200 deficiënte muizen) en tegelijkertijd het immuunsysteem manipuleren. Zo willen ze onderzoeken hoe CD200 de anti-tumor respons beïnvloedt. De onderzoekers willen de interactie tussen het immuunsysteem en de tumoren onderzoeken in een nabootsing van het ontstaan van tumoren in mensen. Dit kan niet nagebootst worden met de huidige celkweek technieken. De complexiteit van het immuunsysteem zelf is nog een reden waarom het gebruik van een proefdiermodel noodzakelijk is. Het gehele immuunsysteem en de interacties van alle cellen onderling zijn simpelweg niet na te bootsen in een flesje cellen.

Titel studie: TAK-242 in het mouse hindlimb model

TAK-242 in het mouse hindlimb model

DEC nummer: 2009.II.09.092

Achtergrond: Wanneer een slagader verstopt raakt door slagaderverkalking is het lichaam in staat nieuwe vaten om de afsluiting te laten groeien (arteriogenese). Hierbij komt een ontstekingsproces kijken, die ervoor zorgt dat de juiste stoffen voor de groei aanwezig zijn. Een van de belangrijke

mediatoren hierbij is TLR. Wanneer je TLR-4 stimuleert is er meer vaatgroei en bij afwezigheid van TLR-4 minder. In dit onderzoek willen de onderzoekers kijken wat er gebeurt als je TLR-4 remt met een nieuwe specifieke remmer

Doel/hypothese: Het remmen van de TLR-4 met een specifieke TLR-4 remmer (antagonist) zal minder compensatoire vaatgroei geven na afsluiting van een slagader.

Opzet studie: Bij muizen zal 1 van de achterpootslagaders afgebonden worden, waarna er vaatgroei zal optreden. Dit doorstaan ze goed. Een deel van deze muizen zullen de onderzoekers behandelen met het middel, waarna ze vergelijken welke dieren een beter herstel van de doorbloeding hebben. Bij de groei van slagaders komen vele cellen en stoffen kijken. Dit is nog niet na te bootsen in een in vitro model.

Titel studie: Effects of upregulation of hypoxia inducible factors in a rat model of chronic renal failure and neurogenic hypertension

De rol van hypoxie induceerbare factoren (HIFs) in ontstaan en progressie van chronisch nierfalen en geassocieerde hypertensie.

DEC nummer: 2008.II.11.109

Achtergrond: De laatste jaren zijn er steeds meer aanwijzingen dat zuurstoftekort in de nier een belangrijke rol speelt bij progressie van nierschade en geassocieerde hoge bloeddruk. Hypoxia inducible factors (HIFs) zijn eiwitten die een centrale rol spelen in de aanpassing van cellen aan zuurstoftekort. Proefdierstudies laten zien dat therapeutische stimulering van HIFs gunstig is bij acute nierschade. Over de rol van HIFs bij chronische nierschade is veel minder bekend.

Doel/hypothese: In het huidige project wordt onderzocht of stimulering van HIFs gunstige effecten heeft op progressie van chronisch nierlijden en op het ontstaan van schade aan doelorganen zoals het hart. Door het verhogen van HIF niveaus zal de ontwikkeling van nierschade worden geremd.

Opzet studie: In een diemodel van chronische nierschade wordt het effect onderzocht van opregulatie van HIFs. Het diemodel betreft een subtotaal nefrectomie model; hiervoor zal in 2 stadia 5/6 van de nieren van een rat worden verwijderd. Het verhogen van HIF niveaus zal worden gerealiseerd door medicijnen die de afbraak van HIFs remmen. Op 3 verschillende tijdstippen zal worden gestart met deze medicijnen. Het ontstaan van chronisch nierfalen kan niet in vitro of in computermodellen gesimuleerd worden. De hypertensie ontstaat door een interactie tussen de beschadigde nier en het autonome zenuwstelsel. Proefdieren zijn voor deze vraagstellingen derhalve onontbeerlijk.

Titel studie: Staphylococcus intermedius group, particulairly methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius, in companion animals

De bacterie, Staphylococcus pseudintermedius, bij gezelschapsdieren

DEC nummer: 2009.II.10.093

Achtergrond: De bacterie, Staphylococcus pseudintermedius, komt voor bij gezelschapsdieren (honden en katten). Deze bacterie komt voor op de huid van met name honden en kan voor problemen zorgen, zoals het ontstaan van een huidontsteking. In dit onderzoek zullen monsters worden genomen van de neus van verschillende honden en katten (met behulp van een wattenstaafje) om meer inzicht te krijgen in het voorkomen en de verspreiding van de bacterie in Nederland.

Doel/hypothese: Inzicht verkrijgen in het voorkomen en de verspreiding van de bacterie, Staphylococcus pseudintermedius, bij gezelschapsdieren.

Opzet studie: Er zal van verschillende gezelschapsdieren een monster van de neusinhoud worden verkregen met behulp van een wattenstaafje. Dit is nodig om te bepalen of het dier de bacterie bij zich draagt en waar het dier de bacterie mogelijk heeft opgelopen.

Titel studie: Farmacokinetiek van renaal getargete kinaseremmers in muizen

Farmacokinetiek van renaal getargete kinase remmers in muizen

DEC nummer: 2009.II.10.094 was: 2008.II.01.005/v2

Achtergrond: Nierfibrose is een vergevorderd stadium van nierbeschadiging, waarvoor nog geen goede geneesmiddelen beschikbaar zijn. Geneesmiddelen met veelbelovende effecten geven veelal vervelende bijwerkingen. In dit onderzoek bekijken de onderzoekers of het mogelijk is om deze veelbelovende geneesmiddelen specifiek in de nieren van muizen af te leveren, om zodoende bijwerkingen in andere organen te voorkomen. Dit doen ze door de geneesmiddelen te koppelen aan het eiwit lysozyme, waarvan bekend is dat het door de nieren wordt opgenomen. Daarnaast willen ze kijken of de geneesmiddelen in staat zijn om processen in de cel te remmen.

Doel/hypothese: 1) Aantonen dat geneesmiddelen in hogere mate in de nieren van muizen komen, door ze te koppelen aan lysozyme. 2) Onderzoeken welke afvalproducten worden gevormd in de nieren nadat de geneesmiddelen daar zijn afgeleverd. 3) Het evalueren van de remmende effecten van de geneesmiddelen op processen in de cel die een rol spelen in nierfibrose.

Opzet studie: De geneesmiddelen worden intraveneus toegediend aan de muizen, waarna de muizen op verschillende tijdstippen worden gedood. Hierna worden o.a. de nieren eruit gehaald en bloedsamples afgenomen om de nierspiegels van de geneesmiddelen te bepalen en te kijken hoe snel de geneesmiddelen uit de bloedcirculatie verdwijnen. Gekeken wordt naar de afvalproducten die worden gevormd en de remmende effecten in de verzamelde nierweefsels. De muizen zijn nodig om het opnameproces in de mens na te bootsen.

Titel studie: De immunogeniciteit van Kinoid vaccin in human-IFN-alpha transgene muizen

Ontwikkeling van een vaccin tegen SLE (Lupus): De immunogeniciteit van Kinoid vaccin in human-IFN-alpha transgene muizen

DEC nummer: 2009.II.10.096 was: 2007.II.03.097

Achtergrond: In de ontwikkeling van therapieën tegen auto-immunogene aandoeningen (zoals SLE), kanker en allergieën, nemen anti-cytokine vaccins een steeds belangrijker plaats in. Deze vaccins zorgen voor de massale productie van antilichamen die aangrijpen op lichaamseigen, pathogene cytokines.

Doel/hypothese: Het doel van de voorgestelde studie is het nader bestuderen van de immuunrespons die op gang gebracht is door de injectie van een anti-interferon alpha vaccin, het zgn. humaan IFN alpha Kinoid. Daarbij wordt specifiek gekeken naar het neutraliserende effect van de opgewekte antilichamen tegen verschillende IFN-alpha subtypen. In dit experiment zal worden gecontroleerd of de eerder waargenomen effecten niet worden veroorzaakt door een cel-gemedieerde immuniteit tegen humaan Interferon alpha in het gebruikte muizenmodel. De hypothese is dat dit niet gebeurt.

Opzet studie: In het beschreven experiment zullen twee groepen van 10 transgene muizen (brengen het humaan Interferon alpha tot expressie) worden gebruikt. In de eerste groep zal alleen PBS worden geïnjecteerd, terwijl in de tweede groep het humane Interferon alpha Kinoid zal worden geïnjecteerd.

Titel studie: The effects of cigarette smoke on maturation and function of Primary Dendritic cells culturing from mouse bone marrow

De effecten van sigarettenrook op de rijping en het functioneren van primaire dendritische cellen, gekweekt uit muizenbeenmergcellen

DEC nummer: 2009.II.10.097 was: 2007.II.01.001/v1

Achtergrond: COPD is een aandoening van de longen en de luchtwegen en is op dit moment doodsoorzaak nummer drie in Nederland. Er is nog weinig bekend over de rol die dendritische cellen spelen in de ontwikkeling van longemfyseem. Wel is bekend dat dendritische cellen een van de eerste barrières in de luchtwegen zijn. Door de rol te bestuderen die dendritische cellen spelen in longemfyseem zal dit mogelijk leiden tot therapieën die het herstel van de beschadigde luchtwegen bevorderen.

Doel/hypothese: In deze vervolgstudie wordt dieper ingegaan op de mechanismen die ten grondslag liggen aan de rol die DCs spelen in COPD: 1. Wat is het effect van de blootstelling aan sigarettenrook op de rijping van DCs (CD markers)? 2. Hoe worden functionele (antigeen opname) eigenschappen van DCs beïnvloed wanneer deze zijn blootgesteld aan sigarettenrook (Dextran uptake wordt bestudeerd)?

Opzet studie: Beenmergcellen worden geïsoleerd uit de Balb/c muis en verder gekweekt waardoor de cellen differentiëren naar Dendritische Cellen (DCs). Deze cellen zullen worden geladen met CD markers of al dan niet geïncubeerd met Dextran en vervolgens worden blootgesteld aan een extract van sigarettenrook om de effecten op rijping en het functioneren (antigeen opname) van de DCs te bestuderen. De bron van deze cel experimenten is de muis.

Titel studie: Pilot: Check for depletion efficiency of two monoclonal antibodies (CD49d and CD11a) - Depletion of unconventional (non B-2) B cells to investigate their roles in breakage of tolerance

Depletie van non B-2 B-cellen om hun rol te onderzoeken in het verbreken van tolerantie voor het therapeutische eiwit interferon beta

DEC nummer: 2009.II.10.098

Achtergrond: Bij de productie van therapeutische eiwitten is het doel ze zo identiek mogelijk te maken aan dezelfde eiwitten die in het menselijk lichaam voorkomen. Dit zorgt ervoor dat het immuunsysteem de therapeutische eiwitten niet herkent als lichaamsvreemd en dus geen immunoreactie ontstaat. Helaas kunnen de therapeutische eiwitten wel een immunoreactie opwekken en dus resulteren in de productie van antistoffen. Deze antistoffen kunnen de effectiviteit van de therapie verlagen en resulteren in zeer ernstige bij-effecten. Het onderliggend mechanisme aan de immunogeniciteit is onbekend.

Doel/hypothese: Antistoffen kunnen alleen door B-cellen geproduceerd worden, maar er zijn veel verschillende type B-cellen in het lichaam aanwezig die hiervoor verantwoordelijk kunnen zijn. In deze studie wordt bestudeerd welke subset van B-cellen de antistofproductie medeert. Uit de literatuur blijkt dat non B-2 B-cellen het meest waarschijnlijk de antistoffen produceren.

Opzet studie: In transgene muizen, die immuuntolerant zijn voor humaan interferon beta, vindt depletie plaats van de non B-2 B-cellen. In deze pilot zullen de dosis en injectieschema voor de depletie geoptimaliseerd worden. Deze condities worden vervolgens in een groter experiment toegepast waarbij de muizen tevens geaggregeerd IFN β toegediend krijgen. Dit diermodel is cruciaal voor het bestuderen van een systeem dat zo complex is als het immuunsysteem. Er zijn geen in vitro modellen beschikbaar die meer dan 5 % van het immuun systeem representeren zoals dat aanwezig is in de muis.

Titel studie: Phagocytic potential of chicken lung cells

Onderzoek naar immunologische processen in de respiratoire tract van de kip

DEC nummer: 2009.II.10.099

Achtergrond: Pluimvee is erg gevoelig voor infecties aan het respiratoir systeem en deze zorgen voor grote economische verliezen in de pluimvee-industrie. Desondanks is er nog erg weinig bekend over immunologische processen in de respiratoire tract van de kip. Voor de ontwikkeling van nieuwe vaccins is het belangrijk om meer kennis te verkrijgen van de immunologie van de gezonde en de geïnfecteerde respiratoire tract. Wanneer een pathogeen de long binnen dringt, wordt deze daar

opgenomen door fagocyterende cellen, en deze cellen kunnen vervolgens een immuunrespons induceren.

Doel/hypothese: Het is in de kip nog niet bekend welke cellen zijn betrokken bij de opname van pathogenen en ook niet waar de immuunrespons vervolgens wordt geïnduceerd.

Opzet studie: In deze studie wordt gekeken welke cellen verantwoordelijk zijn voor opname, of er vervolgens migratie optreedt en welke celtypen hierbij betrokken zijn.

**Titel studie: Onderwijsblok FA302 Het geneesmiddel in chronisch inflammatoire aandoeningen
DEC nummer: 2009.II.10.100**

Achtergrond: Derde jaar studenten Farmacie krijgen in het blok FA302 inzicht en kennis op het gebied van chronisch inflammatoire aandoeningen, zoals astma. Naast expertcolleges, immunologie colleges, werkcolleges en PGO-onderwijs over de ziekte en mogelijke behandeling, worden de studenten door middel van 4 dagen practicum in de gelegenheid gesteld meer inzicht te krijgen in de rol van ontstekingscellen bij allergische aandoening zoals astma.

Opzet onderwijsonderdeel: De studenten bestuderen allereerst het gedrag van een allergisch mestcel, een van de belangrijkste ontstekingscellen bij astma. Uit deze cel komen stoffen die verantwoordelijk zijn voor benauwdheid. Tijdens de vierde practicumdag waarbij gebruik gemaakt wordt van glad spierweefsel van de cavia, kunnen de studenten daadwerkelijk meten dat stoffen uit de mestcel contractie van spieren kunnen veroorzaken en kunnen ze bovendien testen welke geneesmiddelen dit tegengaan. De techniek waar de studenten mee in aanraking komen, wordt veel gebruikt bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Helaas is het niet mogelijk om op een andere manier de metingen te verrichten.

Titel studie: Pneumococcon vaccinbereiding

Het maken van een geheel nieuw synthetisch vaccin op basis van goudbolletjes tegen de bacterie Streptococcus pneumoniae, de belangrijkste veroorzaker van hersenvlies ontsteking

DEC nummer: 2009.II.10.102

Achtergrond: Het huidige pneumococcon vaccin is duur en moet tenminste drie keer toegediend worden. Dit is geen probleem in het rijke westen maar voor ontwikkelingslanden is dit vaccin onbetaalbaar.

Doel/hypothese: Het nieuwe vaccin is ontworpen op basis van zeer recent onderzoek naar de afweer tegen infecties; het zijn zeer kleine goudbolletjes met daaraan vast geplakt een stukje van de bacteriewand. De verwachting is dat 2 injecties voldoende zijn om ziekte te voorkomen. Het vaccin is stabiel bij omgevings temperatuur.

Opzet studie: Om de effectiviteit van dit nieuwe vaccin te testen is het gebruik van proefdieren onontbeerlijk. De vorming van beschermende antilichamen kan alleen in proefdieren aangetoond worden. Deze antilichamen worden gevormd na een complexe interactie van verschillende lichaamscellen in een levend organisme: in dit experiment de muis.

Titel studie: The immune modulating effect of a prebiotic oligosaccharide mixture on immune parameters during RSV infection in a c57bl/6 mouse model

Studie naar het effect van oligosacchariden (suikers) op immuniteit getest in infectie modellen in de muis

DEC nummer: 2009.II.10.103 was 2008.II.08.070/v3

Achtergrond: In moedermelk zijn naast voedingsstoffen ook componenten aanwezig die de immuniteit van de zuigeling verhogen. Naast antilichamen die direct micro-organismen kunnen neutraliseren zijn er suikergroepen aanwezig die een verhogend effect kunnen geven van de response van T lymfocyten (witte bloedcellen die een belangrijke rol spelen bij het onder controle brengen van virale infecties en ook een rol spelen bij het ontwikkelen van allergieën). Hoe deze suikergroepen precies werken en welk onderdeel van de immuunrespons wordt beïnvloed is onduidelijk. Bovendien is niet duidelijk welke suikers in moedermelk precies welke functie hebben.

Doel/hypothese: In dit onderzoek willen de onderzoekers het werkingsmechanisme van verschillende suikergroepen bestuderen in een viraal infectie model in muizen. Het uiteindelijke doel is een zuigelingenvoeding te ontwikkelen die meer lijkt op moedermelk en die helpt een goede afweer te ontwikkelen tegen virale infecties en bovendien voorkomt dat er allergieën worden ontwikkeld.

Titel studie: Humoral and cell-mediated immune responses of immunized cows to glycolipid glucose monomycolate antigen conjugated with proteins

Humorale en celgemedieerde immuunreacties van koeien geïmmuniseerd met een lipid antigeen (Glycolipid Glucose Monomycolate) gekoppeld aan eiwit antigenen

DEC nummer: 2009.II.10.104 was 2007.II.06.152/v1

Achtergrond: Tuberculose (in mensen en dieren) en paratuberculose (in herkauwers) komen veelvuldig voor en leiden tot gezondheidsproblemen bij mens en dier en economische schade. Ondanks deze feiten zijn er nog steeds geen vaccinatie methodes beschikbaar ter voorkoming of behandeling van deze nauw verwante infecties.

Dieren die geïmmuniseerd werden met lipid, een bestanddeel van de bacterie celwand, produceren geen antistoffen (Ab). Opvallend is dat die Ab na natuurlijke blootstelling aan de bacteriën wel aanwezig zijn en mogelijk een rol spelen in bescherming tegen de ziekteverwekkers.

Doel/hypothese: Antilichaam vorming na immunisatie met een combinatie van (bacteriële) eiwitten en lipiden wordt onderzocht.

Door het lipide (GMM) te koppelen (conjugeren) aan een eiwit (KLH of Hsp70, het laatste is afkomstig van de ziekteverwekkers) hopen de onderzoekers een afweerreactie te bewerkstelligen waarin, in tegenstelling tot immunisatie met GMM alleen, wel antilichaam productie wordt geïnduceerd.

Daarmee komen mogelijk geheel nieuwe mogelijkheden van vaccinatie voor tuberculose en paratuberculose binnen bereik.

Opzet studie: De onderzoekers gaan runderen eerst immuniseren, daarna volgt bloedafname voor analyse.

Immunisatie van 5 groepen met elk 5 dieren:

- Conjugaat (gekoppeld) vaccin GMM+KLH (groep1) of GMM+HSP70 (groep 2),
- Lipide vaccin (GMM) en eiwit vaccin (KLH) op afzonderlijke plaatsen ingespoten (groep 4)
- Lipide vaccin (GMM) en eiwit vaccin (HSP70) op afzonderlijke plaatsen ingespoten (groep 5)
- Lege drager deeltjes als negatieve controle (groep 3).

Vier weken na de eerste immunisatie zullen dieren opnieuw gevaccineerd worden. Bloedafname voor (1x) en na 1e en 2e immunisatie (1 respectievelijk 2 maal).

Titel studie: Immunogeniciteit bepaling van eiwitaggregaten in humane therapeutica

Immunogeniciteit van misvouwen eiwitten

DEC nummer: 2009.II.10.105 was 2007.II.056.127/v6

Achtergrond: Eiwitten zijn van nature op een bepaalde manier gevouwen, maar kunnen door bepaalde processen zoals stress, mutaties of veroudering het vermogen verliezen de natuurlijke conformatie te behouden. Daardoor kunnen eiwitten misvouwen, wat het samenklonteren tot zgn. aggregaten bevordert. Deze eiwitaggregaten zijn in sommige verschijningsvormen immunogeen en kunnen in alternatieve vormen eiwitstapelingsziekten zoals Alzheimer en BSE veroorzaken.

Recentelijk hebben de onderzoekers ontdekt dat deze vorm van geaggregeerd eiwit niet alleen toxisch is, maar ook het immuun systeem kan activeren tegen eiwitten die in het lichaam zelf voorkomen.

Doel/hypothese: Geaggregeerd/misvouwen eiwitten in geneesmiddelen kunnen ook aanleiding geven tot het opwekken van immunogeniciteit. De therapeutische werking van het middel kan hierdoor afnemen of verdwijnen en behandeling moet helaas gestaakt te worden. Met het zuiveren van de biologische geneesmiddelen wordt ongewenste immunogeniciteit voorkomen en de effectiviteit van het geneesmiddel verbeterd.

Opzet studie: Geneesmiddelen worden voor en na zuivering van misvouwen eiwitten, getest op immunogeniciteit. Groepen van muizen worden herhaaldelijk gevaccineerd om de behandelmethode van patiënten na te bootsen. De complexiteit en samenwerking tussen verschillende componenten van het immuunsysteem maakt dat onderzoek naar immuunresponses niet onderzocht kan worden met behulp van celkweekexperimenten.

Titel studie: Identification and characterization of regulatory B cells

Identificatie en karakterisatie van immuunsysteem regulerende bloedcellen

DEC nummer: 2009.II.10.106

Achtergrond: Bij patiënten met een auto-immuunziekte is het immuunsysteem ontregeld waardoor cellen van het immuunsysteem het eigen lichaam aanvallen. Verlaagde activiteit van recentelijk ontdekte regulerende B cellen zou de achterliggende oorzaak van dit soort problemen kunnen

verklaren. Er wordt verwacht dat deze cellen in het lichaam worden opgewekt wanneer men tolerantie opwekt tegen een allergeen. In dit onderzoek wordt de aanwezigheid en de activiteit van deze regulerende B cellen in twee muismodellen met tolerantie voor het eiwit ovalbumine (nasaal opgewekte tolerantie & aangeboren tolerantie).

Doel/hypothese: Het gaat hier om een explorerend onderzoek: wanneer en in welke concentratie kunnen specifieke B cellen worden gedetecteerd en welke activiteit vertonen zij in een lichaam dat tolerant is voor een bepaald eiwit.

Opzet studie: Om de werking en activiteit van immuunsysteem regulerende cellen te onderzoeken is het uiterst belangrijk om de werking van alle andere samen- en/of tegenwerkende cellen en eiwitten van het lichaam niet te negeren. Daarom zijn er cellen uit een proefdier nodig.

In dit onderzoek wordt de activiteit van regulerende B cellen uit een tolerante muis bekeken. In één muismodel wordt de muis het lichaamsvreemde eiwit ovalbumine gevoerd waardoor tolerantie wordt opgewekt. Een tweede transgene muis maakt zelf ovalbumine aan en is daarom al tolerant voor deze stof. Het effect van deze tolerantie wordt gecontroleerd door een allergeen toe te dienen.

Titel studie: Bepaling van de rol van acetylatie van de transcriptie factor Foxp3

Bepaling van de rol van acetylatie van de transcriptie factor Foxp3

DEC nummer: 2008.II.08.069

Achtergrond: Regulatoire T cellen spelen een cruciale rol in het balanceren van het immuunsysteem. Het van nature agressieve immuunsysteem wordt mede door regulatoire T cellen geremd zodat er geen auto-immuun stoornissen ontstaan. De transcriptiefactor Foxp3 is bewezen cruciaal te zijn voor de ontwikkeling en de functie van regulatoire T cellen. Dit betekent dat voor een goede balans van het immuun systeem ook de transcriptie factor Foxp3 nauw moet worden gereguleerd.

Doel/hypothese: Dit onderzoek is erop gericht om meer inzicht te krijgen in de manier waarop de expressie van Foxp3 gereguleerd wordt en of dit in directe relatie staat met de hoeveelheid regulatoire T cellen. Begrip van dit proces zal leiden tot de ontwikkeling van nieuwe therapieën bij verschillende immuun gerelateerde aandoeningen.

Opzet studie: In het laboratorium zijn in kweek gezette cellen behandeld met verschillende stoffen die invloed bleken te hebben op Foxp3. Deze behandelde cellen zijn een specifieke kanker (cellijn) die al tientallen jaren in kweek is en is daardoor niet significant anders dan "normale" cellen in het lichaam. Om te onderzoeken wat deze stoffen doen op normale cellen gebruiken de onderzoekers cellen uit de thymus van een surplus muis (deze muis zou al worden gedood in het kader van een ander experiment).

Titel studie: Mouse MRI Procedure

Parapluproject muizen MRI

DEC nummer: 2008.II.08.069

Achtergrond/ uitleg parapluproject: Het Muizenhotel, een project in samenwerking met het GDL (Gemeenschappelijk Dierenlaboratorium), maakt het mogelijk voor onderzoekers van binnen en buiten de Universiteit Utrecht om muizen m.b.v. MRI over de tijd te volgen. De gevraagde metingen zijn opgenomen binnen projecten die vooraf door de officiële DEC's van de betreffende onderzoeksinstituten van een positief advies zijn voorzien. De te volgen MRI scanprocedure is voor elk dier hetzelfde en wordt in deze aanvraag verder omschreven. Deze aanvraag geldt voor een overkoepelende permissie voor het uitvoeren van MRI-metingen op muizen uit verschillende onderzoeksprojecten. Elk gastproject wordt zowel bij de artikel 14 functionaris als bij de DEC vooraf aangemeld.

Titel studie: Host-pathogen interactions of *S. pneumoniae* and aged mice during colonisation, infection and vaccination

Interactie tussen de gastheer en pneumococcale bacteriën in bejaarde muizen tijdens kolonisatie, infectie en vaccinatie

DEC nummer: 2009.II.10.107

Achtergrond: Longontsteking veroorzaakt door de pneumococcale bacterie komt frequent voor bij ouderen. Het is niet bekend waarom zij een groter risico hebben op het ontwikkelen van longontsteking dan andere leeftijdsgroepen. Men denkt dat mogelijk een leeftijdsgerelateerde achteruitgang van het immuunsysteem de oorzaak hiervan is, maar de precieze defecten zijn

onbekend. Er is momenteel een suikervaccin tegen deze bacterie beschikbaar dat bij volwassenen wel effectief is tegen bloedvergiftiging, maar niet tegen longontsteking. Ook is dit vaccin minder effectief bij ouderen. Als het proces van veroudering beter zou worden begrepen, kunnen mogelijk nieuwe toegepaste preventie strategieën worden ontwikkeld.

Doel/hypothese: Het begrijpen van de gebreken van het verouderende immuunsysteem in de strijd tegen bacteriële longontsteking en proberen nieuwe preventiestrategieën te formuleren.

Opzet studie: Het natuurlijk mechanisme van infectie is via asymptomatisch dragerschap in de neus-keelholte gevolgd door longontsteking. Dit proces kan alleen worden gerepliceerd in een muismodel. Om de complexe interactie tussen de bacterie en het verouderende immuunsysteem te begrijpen met alle verschillende facetten, moet een bejaard dier (een muis) worden gebruikt. De onderzoekers zullen muizen in neus-keelholte koloniseren met de bacteriën of ze geven hen direct een bacteriële longontsteking om te bestuderen welk deel van het verouderende immuunsysteem defecten vertoont. De onderzoekers zullen ook verschillende vaccinatie strategieën testen om te zien of en welke preventie methode effectief is bij oudere muizen.

Titel studie: Effect of healthy, sick and cultural bone marrow derived cells in chronic kidney disease

Onderzoek naar het effect van stamcel toediening op de progressie van chronisch nierfalen

DEC nummer: 2007.II.05.131/vervolg6

Achtergrond: Chronische nierinsufficiëntie (CNI) is wereldwijd een groeiend probleem.

Het is van groot belang om voortschrijdende CNI te vertragen of zelfs herstel van nierfunctie te bewerkstelligen. Stamceltherapie, o.a. ook toegepast bij hartfalen, lijkt hiervoor een veelbelovende optie. Stamcellen uit het beenmerg kunnen herstel van acute nierinsufficiëntie bevorderen.

Doel/hypothese: Deze studie beoogt te onderzoeken of uit beenmerg afkomstige stamcellen in een diermodel met CNI de nierfunctie gunstig zouden kunnen beïnvloeden.

Opzet studie: De onderzoekers zullen beenmergcellen en endotheel progenitor cellen worden getest op hun vermogen om de nierfunctie te herstellen. Daarnaast zal worden onderzocht via welke mechanismen stamcellen hun gunstig effect hebben en of er medicamenteuze mogelijkheden zijn om dit gunstig effect te vergroten.

De onderzoekers verwachten dat de resultaten kunnen bijdragen tot een juist ontwerp van klinische trials naar effectiviteit van stamceltherapie in patiënten met CNI. Doordat er geen alternatief model bestaat om chronisch nierfalen te onderzoeken moet hiervoor gebruik gemaakt worden van een rattenmodel.

Titel studie: De activiteit van NK cellen tijdens respiratoire virusinfecties

Hoe reageert de afweer op een longvirus infectie?

DEC nummer: 2007.II.11.218

Achtergrond: Na infectie met een longvirus wordt de afweer geactiveerd om het virus te verwijderen. Er zijn verschillende soorten cellen betrokken bij dit proces. Deze cellen gaan naar de longen om hier het virus op te ruimen. Er zijn cellen die vrij snel naar de longen gaan, maar er zijn ook cellen die op een tijd later komen. De afweer cellen herkenning het virus en zullen het proberen te vernietigen, zodat het virus opgeruimd kan worden.

Doel/hypothese: In de huidige studie willen de onderzoekers zich richten op de cellen die snel naar de longen gaan na een infectie. Ze willen kijken wanneer ze precies naar de longen gaan en ook wanneer ze beginnen met opruimen van het virus. De onderzoekers denken dat de afweercellen die snel na een virale infectie naar de longen gaan, niet altijd even efficiënt het virus kunnen vernietigen. De onderzoekers denken dat dit afhangt van de virale infectie die de afweer cellen moeten opruimen.

Opzet studie: De onderzoekers gaan proefdieren infecteren met verschillende soorten long virussen, en op verscheidene tijdstippen na infectie gaan ze kijken welke soort afweer cellen zich in de longen bevinden. Bovendien gaan ze op deze tijdstippen kijken hoe goed deze cellen zijn in het vernietigen van virussen. Voor dit onderzoek zijn proefdieren nodig, omdat voor het ontwikkelen van afweer na een virale infectie meerdere organen en cellen betrokken zijn. Dit proces is daarom ook niet in vitro na te bootsen.

Titel studie: Inhibitie van cytokinen release door elektrische vagale stimulatie in de ApoE knockout muis

Verminderde cytokinenproductie door elektrische stimulatie van de nervus vagus in de ApoE knock out muis

DEC nummer: 2008.II.03.032

Achtergrond: Aderverkalking is de oorzaak van de meeste hart- en vaatziekten en daarmee de grootste doodsoorzaak in de westerse wereld. Het wordt tegenwoordig algemeen beschouwd als een ontstekingsziekte. Recent onderzoek toont aan dat activiteit van de nervus vagus, een specifiek deel van het autonome zenuwstelsel, een remmend effect heeft op ontstekingsactiviteit. De relatie met het ontwikkelen van aderverkalking is echter tot dusver nooit onderzocht. De ApoE knock-out muis ontwikkelt op korte termijn aderverkalking en is zeer geschikt voor dit onderzoek. Met deze studie willen de onderzoekers in deze muizen een verband aantonen tussen stimulatie van de nervus vagus en een verminderde ontwikkeling van aderverkalking

Doel: Onderzoeken van de parasympathische invloeden op atherosclerose gerelateerde ontstekingsactiviteit. Hypothese: Nervus vagusstimulatie heeft een remmend effect op de cytokinenproductie en daarmee op de ontwikkeling van atherosclerose.

Opzet studie: In dit muizenmodel willen de onderzoekers de vagale activiteit stimuleren door een elektrode aan te brengen op de nervus vagus in de hals. Na het toedienen van een specifieke serie pulsjes onderzoeken ze de verminderde activiteit van atherosclerose gerelateerde cytokinen in het bloed.

Titel studie: De effecten van antagonisten en inhibitors op het ontstaan van luchtwegontstekingen en longemfyseem in COPD-modellen in de A/J muis

De effecten van antagonisten en inhibitors op het ontstaan van luchtwegontstekingen en longemfyseem in COPD-modellen in de A/J muis.

DEC nummer: 2009.II.10.108

Achtergrond: COPD wordt gekenmerkt door chronische luchtwegontstekingen en onomkeerbare luchtwegobstructies (long emfyseem). Deze luchtwegontstekingen gaan gepaard met een toename in het aantal neutrofielen (ontstekingscellen, type witte bloedcel) in de long.

Doel/hypothese: Het doel is te bestuderen of de verhoging in het aantal neutrofielen in de longen en de verdwijning van longstructuren na (1 of 20 wk) blootstelling aan sigarettenrook geremd kunnen worden door antagonisten/inhibitors van receptoren en componenten betrokken bij ontwikkeling COPD.

Opzet studie: Muizen (A/J) worden blootgesteld 1 of 20 wk aan rook (via "whole-body" exposure) en behandeld met antagonisten/inhibitors. Vervolgens worden de luchtwegfunctie, het aantal ontstekingscellen (zoals de neutrofiel) en de longhistologie bepaald.

Mogelijk kan dit onderzoek leiden tot therapieën die de oorzaak van COPD aanpakken.

Titel studie: Effect van mechanische ventilatie op het brein

Effect van kunstmatige beademing op ontstekingsreactie in het brein

DEC nummer: 2009.II.10.109

Achtergrond: Delirium komt veelvuldig voor op de Intensive-Care afdeling. Hoe delirium ontstaat is nog steeds onbekend. Naast veranderingen in de balans van neurotransmitters lijkt ook een systemische ontstekingsreactie een belangrijke rol te spelen. Patiënten met een buiksepsis ontwikkelen regelmatig een delirium. De systemische ontstekingsreactie zorgt ervoor dat cellen in het brein geactiveerd worden en er een ontstekingsreactie ontstaat in het brein. Deze patiënten worden veelal kunstmatig beademd. Aangezien de onderzoekers weten van eerdere studies dat kunstmatige beademing ook kan leiden tot een ontstekingsreactie kan dit dus bijdragen aan verhoogde ontstekingsreactie in het brein.

Doel/hypothese: De hypothese van de onderzoekers is dat lokale inflammatie in de long, ten gevolge van kunstmatige beademing, resulteert in een systemische immuunreactie wat leidt tot activatie van ontstekingscellen in het brein. Het doel is om in ratten met een systemische ontsteking te bestuderen of kunstmatige beademing bijdraagt aan verhoogde gevoeligheid voor het ontstaan van een ontsteking in het brein.

Ratten worden behandeld met lipopolysaccharide (component van een bacterie) om de buiksepsis na te bootsen. Uit de literatuur weten de onderzoekers dat dit o.a. leidt tot een ontstekingsreactie in het

brein. Vervolgens willen de onderzoekers kijken wat het effect van kunstmatige beademing hierop is, aangezien bekend is dat kunstmatige beademing kan leiden tot een ontstekingsreactie in de longen. De interactie tussen kunstmatige beademing en een resulterend ontstekingsreactie in het brein is niet anders te onderzoeken dan in proefdieren. De onderzoekers gebruiken ratten in deze studie, aangezien ze daarmee veel ervaring hebben met het beademen.

Titel studie: Proarrhythmia-predictive value of beat-to-beat variability of repolarization in non-predisposed cells

Kan slag-op-slag variatie van de repolarisatie voorspellen welke cellen aritmieën geven. DEC

nummer: 2008.II.09.076

Achtergrond: Hartritmestoornissen kunnen een ernstige, en soms levensbedreigende, bijwerking zijn van medicijnen. De medicijnen kunnen op vele verschillende eiwitten, de zogenaamde ionkanalen, in de hartcel hun negatieve effect uitoefenen. Alvorens een medicament op de markt komt moet het volgens de standaardregels getest worden, waarbij echter slechts 1 ionkanaal bestudeerd wordt. Zo kunnen er toch medicamenten op de markt komen die levensbedreigende bijwerkingen hebben. Ook kan de verdere ontwikkeling van een veelbelovend medicament onterecht voortijdig gestaakt worden. De onderzoekers hebben een nieuwe methode ontwikkeld, slag-op-slag variatie van de repolarisatie (BVR) genoemd, waardoor tegelijkertijd naar het effect van een medicament op alle ionkanalen in het hart gekeken kan worden. Deze methode is geschikt om te kijken naar de effecten op zieke hartcellen. Op dit moment is onbekend of dezelfde methode ook bruikbaar is op gezonde hartcellen, en dus waarde heeft voor mensen zonder hartaandoeningen.

Hiertoe zullen de onderzoekers een testsysteem opzetten dat bestaat uit gezonde hartcellen die uit het konijnen geïsoleerd worden

Doel/hypothese: Het doel is een cel-basis analyse te ontwikkelen dat mogelijk maakt om medicamenten te screenen op veiligheid voor hartritmestoornissen. Identificeren van aritmogene eigenschappen van een medicament onafhankelijk van specifieke ion kanalen en meer inzicht te geven in de cellulaire basis van slag op slag variatie van de repolarisatie.

Opzet studie: Aritmieën zijn complexe uitingen van meerdere factoren (niet alleen op het niveau van een enkele cel, maar ook meer macroscopische zaken, zoals de elektrische geleiding over het gehele hart). Het elektrische systeem van de konijnenhartcel lijkt erg veel op die van de mens, in tegenstelling tot kleinere proefdieren als muizen en ratten. Deze cellen zullen vervolgens behandeld worden met de te testen medicamenten en de elektrische reacties van de cellen zullen gemeten en geanalyseerd worden. Aan de hand van deze analyses kan bepaald worden of een medicament gevaarlijke bijwerkingen heeft of niet.

Titel studie: Role of (CD200high) neutrophils in the regulation of immune pathology in influenza infection

De rol van CD200hoge neutrofielen tijdens de immuunpathologie tijdens influenza infectie

DEC nummer: 2009.II.10.110

Achtergrond: Om goed te functioneren moet het immuunsysteem in evenwicht worden gehouden door activerende signalen aan de ene kant en remmende signalen aan de andere kant. Het moet infecties kunnen bestrijden maar het eigen lichaam niet aanvallen. Verschillende moleculen zijn betrokken bij de regulatie van de afweer reactie. De onderzoekers hebben in mensen laten zien dat CD200hoge neutrofielen, ontstekingscellen die vooral belangrijk zijn in het opruimen van bacteriën, de capaciteit hebben andere afweercellen te remmen en te reguleren. Allereerst is het van essentieel belang dat wordt onderzocht of deze neutrofielen ook tijdens een ziekteproces in een organisme de overactivatie van het immuunsysteem kunnen remmen.

Doel/hypothese: Neutrofielen zijn belangrijk om de hyperactivatie van het immuunsysteem in influenza te remmen. Dit remmend effect verloopt via een receptor op de neutrophil (MAC-1). Het aantonen van de rol van neutrofielen in dit model, geeft de onderzoekers de mogelijkheid om de rol van signalering van CD200 in dit proces te bestuderen.

Opzet studie: Het blokkeren van regulerende functie van neutrofielen zal gebeuren door het molecuul MAC-1 te remmen en muizen te gebruiken zonder MAC-1. Deze muizen zullen geïnfecteerd worden met influenza. Doordat het remmende signaal wegvalt zullen deze muizen sneller ziek en zieker worden dan normale muizen. Daarnaast zullen de onderzoekers de proef herhalen in een muis waarin ze de neutrofielen hebben gedepleteerd.

Titel studie: Isolation of CD200-deficient and wild type keratinocytes

Isolatie van keratinocyten uit CD200-deficient en wild-type muizen.

DEC nummer: 2009.II.10.111

Achtergrond: Het menselijke immuunsysteem is een natuurlijk mechanisme dat kanker cellen herkent en verwijdert uit het lichaam. Dit proces is echter niet erg efficiënt. Sterker nog, het kan gemanipuleerd worden door de kankercellen. CD200 is een immuun-regulatorisch molecuul dat de immuunrespons inhibeert (bijvoorbeeld tijdens de anti-virale immuunrespons).

Doel/hypothese: De onderzoekers denken dat CD200, als dat tot expressie gebracht wordt door de kankercellen, ook de immuunrespons tegen de kanker cellen kan inhiberen. Ze hebben kort geleden ontdekt dat CD200 expressie op huidkankercellen de overlevingskansen van deze kankercellen vergroot omdat de immuunrespons wordt afgezwakt. Ze hebben een significant verschil waargenomen in het aantal huidtumoren in CD200-deficiënte muizen. Naar aanleiding van deze observatie willen zij het mogelijke verschil in groei van CD200-deficiënte cellen dat effect heeft op ontstaan van tumoren, bevestigen/uitsluiten.

Opzet: De onderzoekers willen huidtumoren induceren bij muizen (wild type en CD200 deficiënte muizen) en tegelijkertijd het immuunsysteem manipuleren. Zo willen ze onderzoeken hoe CD200 de anti-tumor respons beïnvloedt. Rechtvaardiging proefdiergebruik: Ze willen de interactie tussen het immuunsysteem en de tumoren onderzoeken in een nabootsing van het ontstaan van tumoren in mensen. Dit kan niet nagebootst worden met de huidige celkweek technieken. De complexiteit van het immuunsysteem zelf is nog een reden waarom het gebruik van een proefdiermodel noodzakelijk is.

Titel studie: Ontwikkeling van de ELANA techniek

DEC nummer: 2009.II.10.112

Achtergrond: De ELANA techniek maakt het mogelijk een bypass in de hersenen te maken en zo onbehandelbaar geachte patiënten toch te helpen. De techniek is in Utrecht ontwikkeld.

Doel/hypothese: Dit onderzoek heeft tot doel de ELANA techniek te verfijnen zodat nog meer mensen geholpen kunnen worden, die anders dood gaan of levenslang ernstig invalide worden door een hersenbloeding of herseninfarct. Tevens worden buitenlandse neurochirurgen getraind zodat ook patiënten in andere landen geopereerd kunnen worden.

Opzet studie: Er bestaan tot op heden geen goede modellen om de reactie van de natuur op een bypass te simuleren. De onderzoekers trainen wel eerst op vaatjes uit het slachthuis, maar om echt te weten hoe het zit moeten ze toch levende proefdieren opereren. De buikslagader van het konijn is zeer geschikt om bypasses op te maken omdat het heel erg lijkt op de slagader in het brein waar ze bij patiënten het meest een bypass op aan sluiten. Op de buikslagader maken ze verschillende nieuwe bypasses en vergelijken deze met bypasses op de oude manier gemaakt. Belangrijk is bijvoorbeeld of ze lekken, of om te kijken of ze niet meteen dicht slibben.

Titel studie: 3D tissue engineering for myocardial repair

3 Dimensionale weefsel print technologie om schade aan het hart te herstellen

DEC nummer: 2009.II.10.113

Achtergrond: Een myocardinfarct (MI) ontstaat doordat een gedeelte van het hart niet genoeg bloed krijgt (meestal door vaatvernauwing ten gevolge van atherosclerose). Dit deel van het hart sterft daardoor af en er wordt een litteken gevormd. Hartspiercellen zijn gespecialiseerde cellen die hun vermogen om zich te vermenigvuldigen voor een groot deel verloren hebben. Herstel van het infarct is hierdoor niet mogelijk en het litteken is dus van permanent karakter waardoor de pompkracht van het hart verminderd. Stamcellen zijn cellen die zeer goed kunnen delen en kunnen differentiëren in verschillende soorten gespecialiseerde cellen, zoals de hart cel.

Doel/hypothese: Het gebruik van voorlopercellen zou kunnen resulteren in de vorming van hartcellen die het litteken vervangen en zo de hartfunctie verbeteren. Het doel is om door middel van het maken van een weefselstrip de pompfunctie van het hart te verbeteren.

Opzet studie: Hartcellen worden alleen of samen met vaatwand vormende cellen in een geprinte dragende structuur gebracht en aangebracht op het beschadigde deel van het muizen hart. Er wordt gekeken of deze weefselstrips integreren met het bestaande hartweefsel en of ze een gunstig effect hebben op het functioneren van het hart. In kweek modellen hebben de onderzoekers laten zien dat ze

deze geprinte structuren kunnen maken en nu is een muizenmodel nodig om te kunnen inschatten of deze technologie gebruikt kan worden voor hart schade. Hiervoor is geen ander model beschikbaar.

Titel studie: Signal transduction in remodeling and repair of the heart

Regeneratie van het hart na verhoogd metabolisme door schildklierhormoon

DEC nummer: 2007.II.04.117/vervolg6

Achtergrond: Het hart werd lange tijd beschouwd als een post-mitotisch orgaan. Vergroting en/of herstel van het hart was alleen mogelijk door groei van de bestaande cellen (cellulaire hypertrofie). Recent zijn er echter stamcellen in het hart aangetoond die kunnen delen en ontwikkelen tot nieuwe hartcellen. Onderzoek richt zich nu op het ontrafelen van de genen en signaalroutes betrokken bij de activatie van deze stamcellen, met als doel de intrinsieke reparatiecapaciteit van het hart te kunnen vergroten.

Doel/hypothese: Groei van het hart door verhoogd schildkliermetabolisme is mogelijk doordat hartspier- en bloedvat voorloper cellen geactiveerd en/of aangetrokken worden in/naar het hart.

Doel: ontrafelen van 1) eigenschappen van de geactiveerde cellen, 2) de route waarlangs deze delende cel populaties actief worden 3) de bron van nieuwe cel populaties.

Opzet studie: De onderzoekers hebben fysiologische hypertrofie, geïnduceerd door schildklierhormoon, gekozen als niet pathologisch model om activatie van spier-, endotheel- en stamcellen te bestuderen. In dit laboratorium is reeds aangetoond dat in dit model inderdaad deling van cellen gestimuleerd wordt. Nadere analyses van de genen betrokken bij dit proces vinden nu plaats. Dit onderzoek wordt gedaan in muizen geïnjecteerd met schildklierhormoon waarin de onderzoekers de bedoelde cellen kunnen volgen doordat ze genetisch fluorescerend gemaakt zijn.

Titel studie: Role of non-DC processed antigens in priming of CD8 T-cell responses C4

De rol van andere afweercellen dan DCs bij de bewerking van antigenen die zorgen voor het induceren van een afweerreactie door CD8 T cellen

DEC nummer: 2007.II.02.046/vervolg1

Achtergrond: CD8 T cellen spelen een belangrijke rol bij de afweer tegen ziekteverwekkers. Voor het opwekken van CD8 T cel reacties is herkenning nodig van eiwitfragmenten (peptiden)afkomstig van ziekteverwekkers. Peptiden worden gemaakt bij de afbraak van eiwitten door proteasomen en worden gepresenteerd op antigeen presenterende cellen (bijv DCs). Het is nog niet bekend door welke cellen de peptiden, die uiteindelijk door DCs gepresenteerd worden aan het immuunsysteem, worden gemaakt. De onderzoekers willen aantonen in welke celtypen, anders dan de DC, de peptiden gemaakt kunnen worden om CD8 T cel reacties op te wekken.

Doel/hypothese: Door middel van het terugbrengen van genen (die nodig zijn voor het maken van de peptiden) in specifieke celtypen in muizen die deze genen niet hebben, willen de onderzoekers aantonen of 1) DCs, 2) macrofagen, 3) andere celtypen nodig zijn voor het maken van de peptiden die gepresenteerd worden aan CD8 T cellen voor het opwekken van een afweerreactie.

Opzet studie: De onderzoekers willen genen die nodig zijn voor het maken van peptiden terugbrengen in specifieke celtypen van muizen waarin deze genen uitgeschakeld zijn. Op die manier zijn ze in staat om peptiden te laten maken door één celsoort (in een muis). Wanneer de muizen geïnfecteerd worden en er een reactie gemeten kan worden van CD8 T cellen tegen een peptide, weten de onderzoekers dat de celsoort die de genen had om de peptiden te maken inderdaad betrokken is bij de productie van de peptiden. Op die manier willen ze erachter komen welke celtypen de peptiden kunnen maken. Omdat meerdere celtypen een rol spelen in het hele proces van CD8 T cel reacties, kunnen de onderzoekers dit alleen in een levend organisme (muis) aantonen.

Titel studie: Development of bioluminescence imaging (BLI) for short and longterm tracking of human stem cells after myocardial transplantation in immuno-deficient mice

Het ontwikkelen van bioluminiscentie imaging (BLI) voor het traceren en vervolgen van stamcellen na injectie in het hart van een immunodeficiente muis.

DEC nummer: 2009.II.10.114

Achtergrond: Een myocardinfarct ontstaat doordat een gedeelte van het hart onvoldoende bloed krijgt, waardoor dit deel afsterft. Hartspiercellen hebben hun vermogen om te delen grotendeels verloren. Herstel van het infarct is hierdoor niet mogelijk en de pompkracht van het hart vermindert. Met stamcellen zou het mogelijk moeten zijn om regeneratie te bewerkstelligen, wat een stap

voorwaarts is in de behandeling van een myocard infarct. Hoe stamcellen zich gedragen en overleven in het beschadigde hart is niet duidelijk; mbv bioluminescentie (BLI), een methode waarbij cellen in vivo direct zichtbaar zijn, zal dit worden onderzocht en mogelijk resulteert dit in een optimalisatie van stamceltherapie

Doel/hypothese: Om stamcel-therapie te verbeteren en de potentie te onderkennen moet aan optimalisatie van de therapie gewerkt worden, dmv variatie in de hoeveelheid te injecteren cellen, tijdstip van injectie, frequentie van injectie, type stamcel. De onderzoekers veronderstellen dat BLI hierbij een hulpmiddel zal zijn om inzicht te verschaffen in distributie en overleving van stamcellen na injectie.

Opzet studie: Stamceltherapie is een behandelingsvorm en kan niet in vitro worden bestudeerd.

Voor ontwikkelen en valideren van BLI voor toepassing in een muis myocard infarct model worden de geïnjecteerde cellen gerelateerd aan het BLI signaal, dit wordt zowel in vitro als ex vivo gedaan.

Deze resultaten worden gerelateerd aan andere methoden voor celdetectie (histologie, en qPCR).

Titel studie: Immunogeniciteit van muis monoklonale antilichamen in Balb/c muizen

DEC nummer: 2008.II.06.050

Achtergrond: Monoklonale antilichamen zijn de snelst groeiende klasse van geneesmiddelen. Een groot nadeel van deze middelen is dat ze in een substantieel deel van de patiënten een immuunrespons veroorzaken. Deze respons kan resulteren in een verminderde werking van het geneesmiddel en zelfs in het falen van de therapie. Hoe deze immuunrespons tot stand komt is onbekend. Vorige studies met andere geneesmiddelen hebben laten zien dat waarschijnlijk factoren zoals toedieningsdosis, toedieningschema en aggregaten een belangrijke rol spelen.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is het bepalen hoe belangrijk het toedieningschema is in het ontstaan van een immuunrespons tegen monoklonale antilichamen.

Opzet studie: Om dit te bestuderen immuniseren de onderzoekers muizen met muizen monoklonale antilichamen. Hierdoor blijft de studie vergelijkbaar met de humane situatie (humaan monoklonaal behandeling in mensen) en voorkomen ze een species-effect oftewel een klassieke immuunrespons tegen een lichaamsvreemde stof.

De onderzoekers vergelijken twee immunisatieschema's: 1. een 3 weekse immunisatieschema met 5 injecties/week en 2. een minder intensief immunisatieschema met 1 injectie/week voor 6 weken.

Titel studie: Effectiviteit van HemCon pleister, een nieuw product, na hartkatherisatie om de bloeding vanuit de vatpunctie plek te stoppen

DEC nummer: 2009.II.11.115

Achtergrond: Hartkatheterisatie wordt bij honden voor minimaal invasieve behandeling van aangeboren hartafwijkingen regelmatig door dierenarts cardiologen uitgevoerd. Hiervoor wordt als toegang in een bloedvat geplaatste 2-4 mm dikke katheter (introducer) gebruikt. Na de ingreep wordt de introducer verwijderd en de wond van het bloedvat wordt 1. óf met een drukverband voorzien (en de hond dagen lang gesedeerd), 2. of afgebonden.

Doel/hypothese: Met het gebruik van een nieuw product (HemCon pleister) zou de bloeding vanuit het bloedvat na het verwijderen van de katheter binnen enkele minuten stoppen. Daarna zou de hond wakker kunnen worden zonder enige vorm van beperking.

Opzet studie: Eerst wordt een bloedmonster afgenomen om de stollingstijden te bepalen; tijdens het onderzoek wordt de echte situatie nagedaan: onder algehele anesthesie worden een introducer (9 French) in de rechter en een andere introducer (9 French) in de linker a. femoralis geplaatst; de plaatsing gaat volgens Seldinger techniek plaatsvinden; daarna worden beide introducers verwijderd, en aan de ene kant wordt het bloedvat met HemCon pleister dichtgehouden, terwijl aan de andere kant met een steriele gaasje gewerkt wordt; de tijd tot het stoppen van de bloeding wordt gemeten; mocht de bloeding niet zou stoppen dan wordt het bloedvat chirurgisch afgebonden; herhaling na 2 weken op de v. femoralis (zelfde opzet).

Titel studie: Bepaling van de rol van Protein Kinase B in de regulatie van hematopoïese

Bepaling van de rol van Protein Kinase B (PKB) in de regulatie van bloedcelvorming

DEC nummer: 2007.II.07.165/vervolg2

Achtergrond: Ernstige aandoeningen zoals leukemie worden gekenmerkt door een verstoorde aanmaak van een of meerdere soorten bloedcellen. Dit onderzoek richt zich op het achterhalen van de eiwitten die betrokken zijn bij de regulatie van bloedcelvorming. Meer begrip van de normale regulatie van bloedcelvorming is noodzakelijk om te begrijpen waarom het misgaat in leukemiepatiënten. In dit onderzoek richten de onderzoekers zich op dendritische cellen. Deze cellen vervullen een sleutelfunctie bij het aanzetten en reguleren van immuunreacties. Begrip van de regulatie van het ontstaan en overleven van deze cellen is van groot belang om DC gebaseerde therapieën (bv van kanker, infecties) te kunnen ontwikkelen en verbeteren.

Doel/hypothese: In deze studie wordt de rol van het eiwit PKB onderzocht. Voorgaande resultaten wijzen erop dat een veranderde activiteit van dit eiwit grote gevolgen heeft voor de uitrijping van verschillende bloed- en immuuncellen uit voorlopercellen. Ook wordt onderzocht of dit eiwit van belang is voor het in stand houden van stamcellen, die tijdens het gehele leven verantwoordelijk zijn voor bloedcelvorming.

Opzet studie: Stamcellen van mensen worden behandeld waardoor ze meer actief PKB hebben of juist geen actief PKB hebben. Muizen worden bestraald waardoor hun eigen bloedcelvorming verstoord wordt. Vervolgens worden de stamcellen in de muizen gebracht. Deze stamcellen gaan nu menselijke bloedcellen maken in de muis. De mogelijkheden van normale stamcellen en stamcellen met veranderde PKB activiteit om bloedcellen te vormen worden vergeleken. Door gebruik te maken van muizen wordt het natuurlijke proces zo goed mogelijk nagebootst. Alleen op deze manier worden net als in de mens alle bloedcellen tegelijk gevormd en zijn geen artificiële factoren van buitenaf nodig.

Titel studie: Chimerisatie experimenten ter verduidelijking van de rol van EDA in arteriogenese

Chimerisatie experimenten ter verduidelijking van de rol van EDA in arteriogenese

DEC nummer: 2009.II.11.116, was: 2007.II.05.121/vervolg7

Achtergrond: Wanneer een bloedvat verstopt raakt, zal het achterliggende weefsel door gebrek aan bloedtoevoer afsterven, zoals een hartinfarct bij een afgesloten kransslagader. Door natuurlijke omleidende vaten om de afsluiting heen te laten groeien, zal dit voorkomen kunnen worden. Hoe de groei van deze omleidende vaten (collateralen) precies werkt en hoe het proces versterkt kan worden is nog niet geheel bekend.

De onderzoekers bestuderen de betrokkenheid van de lichaamseigen stof EDA bij de vorming van collateralen. Deze stof komt vrij wanneer er vaatafsluitingen optreden. Waar deze productie precies een rol speelt wordt onderzocht.

Doel/hypothese: Onderzoek doen naar de betrokkenheid van lichaameigen stof EDA bij de vorming van omleidende vaten (collateralen). Het doel van deze studie is localiseren waar de EDA productie effect heeft op collaterale groei: in het bloed, het weefsel, of op beide plekken.

Opzet studie: De onderzoekers transplanteren beenmerg zonder EDA in muizen met EDA en andersom. Hiermee krijg je muizen die specifiek geen EDA in het bloed hebben en muizen zonder EDA in het weefsel. Door daarna collaterale groei te onderzoeken kunnen de onderzoekers iets zeggen over of EDA in het bloed belangrijk is, in het weefsel, of in beide.

De onderzoekers gebruiken hiervoor een muis model, omdat het een erkend model voor onderzoek naar collateralen is en het bij muizen tevens mogelijk is de dieren zo te fokken dat er bepaalde stoffen afwezig zijn in het lichaam (de knock-out muis).

Titel studie: Systemic neutrophil kinetics in pulmonary contusion combined with mechanical ventilation and hemorrhagic shock

De rol van het aangeboren immuunsysteem in traumatische long kneuzing, beademing en verbloedingsschok.

DEC nummer: 2009.II.11.117, was: 2007.II.01.027

Achtergrond: Na verwonding wordt het immuunsysteem geactiveerd. Hierdoor kan longschade (ARDS) ontstaan. Dit gebeurt niet bij alle traumapatiënten, het is echter vooraf niet te voorspellen bij welke patiënt dit gebeurt. De neutrofiel, de belangrijkste witte bloedcel betrokken bij activatie van het immuunsysteem, lijkt een grote rol te spelen. Beademing en shock geven activatie van het immuunsysteem door directe of indirecte schade aan de long. In deze studie willen de onderzoekers door directe longschade (longcontusie) met beademing en shock te combineren de precieze rol van de neutrofiel bepalen.

Doel/hypothese: In de toekomst kunnen voorspellen welke traumapatiënten complicaties als ARDS ontwikkelen.

Opzet studie: Ratten worden blootgesteld aan een longcontusie. Een deel van hen wordt beademd en een deel van hen zal daarbij in shock gebracht worden om het trauma groot genoeg te maken om een activatie van het immuunsysteem op te wekken. Een deel zal longcontusie krijgen zonder beademing om het selectieve effect van de longcontusie te bepalen.

Bij de ontwikkeling van ARDS speelt het immuunsysteem een belangrijke rol. Activatie van het immuunsysteem is erg complex, we hebben niet de kennis om experimenten in vitro te simuleren. Het geheel is niet na te bootsen met een computer model. Bij een in vivo studie kan de ernst van het trauma en de reactie hierop van het immuunsysteem nauwkeurig bepaald worden.

Titel studie: Toepassing van Toll-like receptor 2 antagonisten in myocard infarct: een preklinische studie

Rol van ontstekingseiwit haptoglobine op witte bloedcellen en -plaatjes na een hartaanval

DEC nummer: 2008.II.11.092/vervolg1

Achtergrond: Helaas ontstaat er een ontstekingsreactie tijdens het openen van een afgesloten kransslagader (reperfusie). Hierdoor treedt extra schade op en wordt het herstel na een hartaanval negatief beïnvloedt, waardoor de kans op hartfalen groter wordt.

Doel/hypothese: Dit onderzoek gaat na of de extra schade tijdens de reperfusie verminderd kan worden en het herstel na een hartaanval bevorderd kan worden door bepaalde ontstekingseiwitten (Toll-like receptor 2) op cellen te blokkeren.

Opzet studie: De onderzoekers gebruiken varkens die een hartaanval krijgen met en zonder behandeling. Hierdoor kunnen ze het effect eenduidig bestuderen. Helaas kunnen ze geen alternatieven gebruiken, zoals celkweken. Hartcellen en bloedcellen beïnvloeden namelijk elkaar na een hartaanval.

Titel studie: Pilot: T regulatory cell depletion
Pilot Studie: Depletie van Tregulatory cellen
DEC nummer: 2009.II.11.118

Achtergrond: Therapeutische eiwitten beslaan ongeveer 30% van de nieuwe medicijnen die op de markt worden gebracht. Deze medicijnen hebben een revolutie op het gebied van ziektebestrijding gebracht oa bij kanker en reuma. Een groot nadeel van deze eiwitten is hun immunogeniciteit; in een gedeelte van de patiënten worden antilichamen tegen het medicijn geproduceerd. Deze antilichamen kunnen het medicijn neutraliseren en dus zorgen dat de therapie niet meer werkt. De onderzoekers bekijken waarom die antilichamen ontstaan. Als zij dat weten, kunnen ze betere therapeutische eiwitten ontwikkelen.

Doel/hypothese: Uit vorig onderzoek bleek dat T-cellen cruciaal zijn bij de antilichaamproductie. De onderzoekers willen bekijken welke subset van T-cellen hiervoor verantwoordelijk is. Het doel van dit experiment is kijken of ze een bepaalde subset van immuuncellen (T-regulatory cellen) kunnen onderdrukken in muizen. Als dit mogelijk is, kunnen ze de rol van deze subset in immunogeniciteit bepalen.

Opzet studie: Ze gebruiken muizen die net als mensen een humaan eiwit produceren (interferon beta). De muizen zijn dus, net als mensen in enige mate tolerant voor dat eiwit, maar produceren na verloop van tijd ook antilichamen tegen het eiwit. De onderzoekers willen in deze muizen bepalen of ze Tregulatory cellen kunnen onderdrukken door ze een aantal keer te injecteren met een antistof waarvan bekend is dat deze T-cellen inactief worden bij andere muizenstammen. Als dit lukt, zullen ze een groter experiment met deze muizen uitvoeren om de exacte rol van T-regulatory cellen in het ontstaan van de antilichamen te bepalen.

Titel studie: Mechanisms of therapeutic actions of antiCD20 antibodies in the EL4-CD20 intraperitoneal model

Werkingsmechanismes van anti-tumor antistoffen

DEC nummer: 2009.II.11.119

Achtergrond: Antistoftherapie is een nieuwe behandelingsmethode voor kankerpatiënten. Het is van belang meer te weten te komen over het werkingsmechanisme van antistoffen. Antistoffen kunnen op meerdere manier tumor doden; bv direct de tumorcel doden door het binden aan hun target. Daarnaast, kunnen antistoffen immuuncellen of immuuneiwitten activeren die ervoor zorgen dat de tumor gedood wordt. Echter, welke mechanisme is het meest belangrijk in de patiënt is niet volledig bekend.

Doel/hypothese: Het relatief belang van de mogelijke werkingmechanismen van anti-tumor antistoffen te onderzoeken in een kort tumor model.

Opzet studie: De onderzoekers gaan in hun muismodel het relatief belang van verschillende anti-tumor mechanismes uittesten. Dit onder andere met behulp van muizen die genetisch zodanig zijn gemodificeerd dat ze bepaalde immuun moleculen missen.

Titel studie: Backup for nitric oxide in chronic kidney disease by hydrogen sulfide

De backup van stikstofmonoxide tijdens chronische nierfalen door waterstofsulfide

DEC nummer: 2009.II.11.121

Achtergrond: Chronische nierfalen is geassocieerd met verminderde beschikbaarheid van stikstof monoxide (NO) dat bijzonder belangrijk is in de bescherming van organen tegen schade. Recent is een potentiële kandidaat gevonden die het gebrek aan NO kan compenseren, namelijk het molecuul waterstofsulfide (H₂S). Studies van het cardiovasculaire systeem hebben aangetoond dat H₂S inderdaad de beschermende rol van NO kan overnemen. De kennis over H₂S in de nier is nog gebrekkig. In tegenstelling tot NO, kunnen de onderzoekers de beschikbaarheid van H₂S in mens laten toenemen d.m.v. medicatie. Dit stimuleert de onderzoekers om gericht dieronderzoek te doen naar de rol van H₂S in de bescherming van de nier tijdens verlaagde NO beschikbaarheid.

Doel/hypothese: H₂S functioneert als back-up voor NO. Als de back-up H₂S tijdens verlaagde NO of tijdens chronische nierfalen wordt ondersteund of gestimuleerd, dan wordt de progressie van nierschade vertraagd of mogelijkwerwijs stopgezet.

Opzet studie: Op twee manieren wordt de rol van H₂S in de nier tijdens afname NO onderzocht. In het eerste experiment worden ratten behandeld met medicatie die NO beschikbaarheid verminderen. Dit resulteert in nierschade. In het tweede experiment wordt veel nierweefsel weggehaald, waardoor

het resterende weefsel minder in staat is om het bloed te zuiveren (uremie en hypertensie) en er geleidelijk meer nierschade ontstaat; net als bij chronisch nierfalen in de kliniek. Deze modellen kunnen niet worden nagebootst in in vitro experimenten. Tegelijkertijd worden de ratten ook behandeld met H2S remmer (nierschade wordt erger) of stimulators (nierschade wordt minder). Hiermee wordt het belang van H2S onderkend.

Titel studie: The role of EDA in outward arterial remodeling, measured by echo

De rol van EDA in het remodeleren van arteriën

DEC nummer: 2009.II.11.122

Achtergrond: Atherosclerose (=aderverkalking) en gerelateerde klinische symptomen (hart-, herseninfarct) zijn doodsoorzaak nummer 1. Klinische symptomen komen pas in latere stadia van atherosclerose tot uiting. De reden is dat bloedvaten zich aanpassen aan de nieuwe situatie, remodeleren; ze worden groter in doorsnede, zodat er genoeg bloed doorheen blijft stromen. Dit verwijden is niet altijd gunstig, want er is meer kans dat de atherosclerotische lesie scheurt en het bloedvat acuut afgesloten wordt. Eerdere dierexperimenten hebben aangetoond dat EDA belangrijk is bij zowel atherosclerose als het verwijden van de arteriën. Dit willen de onderzoekers nauwkeuriger bestuderen met behulp van echo metingen.

Doel/hypothese: Met deze studie willen de onderzoekers het verschil meten in arterial remodeling tussen muizen met en zonder EDA. Het mooie van de te gebruiken echo-techniek is dat er zowel de diameter van het vat als de bloedflow mee gemeten kan worden op verschillende tijdstippen in hetzelfde dier. Dit betekent waarschijnlijk minder variatie en nauwkeurigere metingen.

Opzet studie: Arteriële remodelering zal worden onderzocht door middel van het carotis ligatie model. De carotis arterie wordt rechts afgebonden, waardoor links een verhoogde bloedflow ontstaat en dit bloedvat arteriële remodelering zal ondergaan. Dit proces zal in de tijd worden gevolgd in dezelfde muis met behulp van echometingen. Zo worden verschillen tussen het begin van het experiment en na 28 dagen daarna in dezelfde muis gemeten, wat leidt tot zeer nauwkeurige metingen van de veranderingen in diameter van het vat. Ook de bloedflow zal worden bepaald met behulp van dezelfde echometing.

Titel studie: Detection and characterisation of heat shock protein (HSP)-specific T cells

Het voorkomen of onderdrukken van ontstekingsziekten via behandeling met "heat shock" eiwitten (HSPs)

DEC nummer: 2009.II.11.123

Achtergrond: HSP-eiwitten spelen een belangrijke rol in reuma en kunnen experimenteel opgewekte artritis in muizen onderdrukken. Het mechanisme waardoor HSP-eiwitten artritis kunnen onderdrukken, zal bestudeerd worden.

Doel/hypothese: De onderzoekers onderzoeken of 1. afweercellen die deze zelfHSP-eiwitten herkennen in de muis aanwezig zijn, 2. wat hun aantal en kenmerken zijn en 3. of ze hun aantal in vivo kunnen moduleren.

Opzet studie: Omdat specifieke afweercellen in kleine hoeveelheden aanwezig zijn, vaccineren de onderzoekers muizen met muizen HSP-eiwitten in adjuvant. Daardoor zullen de eventueel aanwezige zelfHSP-specifieke cellen delen, zodat de onderzoekers ze gemakkelijker kunnen meten (1). Daarnaast willen de onderzoekers een in vitro systeem opzetten, om de cellen verder te karakteriseren wat betreft hun fenotype en aantal (2). Tenslotte willen ze proberen om het aantal zelfHSP-specifieke T cellen te vermeerderen door de thymus output te beïnvloeden (3).

Titel studie: Pneumococcon vaccinbereiding

Het maken van een geheel nieuw synthetisch vaccin op basis van goudbolletjes tegen de bacterie Streptococcus pneumoniae, de belangrijkste veroorzaker van hersenvliesontsteking

DEC nummer: 2009.II.11.124

Achtergrond: Het huidige pneumococcon vaccin is duur en moet tenminste 3 keer toegediend worden. Dat is geen probleem in het rijke westen maar voor ontwikkelingslanden is dit vaccin onbetaalbaar.

Doel/hypothese: Het nieuwe vaccin is ontworpen op basis van zeer recent onderzoek naar de afweer tegen infecties; het vaccin bestaat uit zeer kleine goudbolletjes met daaraan vast geplakt een stukje van

de bacteriewand. Men verwacht dat 2 injecties voldoende zijn om ziekte te voorkomen. Het vaccin is stabiel bij omgevingstemperatuur

Opzet studie: Om de effectiviteit van dit nieuwe vaccin te testen is het gebruik van proefdieren onontbeerlijk. De vorming van beschermende antilichamen kan alleen in proefdieren aangetoond worden. Deze antilichamen worden gevormd na een complexe interactie tussen verschillende lichaamscellen in een levend organisme: in dit experiment de muis.

Titel studie: NK cell function in mice with decreased MHC class I expression

De rol van vroege afweercellen in muizen die verlaagde expressie van MHC I moleculen vertonen

DEC nummer: 2009.II.11.125 was: 2007.II.02.046

Achtergrond: NK cellen zijn betrokken bij de vroege afweer tegen infecties. NK cellen reageren met name tegen cellen met minder MHC I moleculen op hun celoppervlak, zoals geïnfecteerde cellen. De onderzoekers beschikken over muizen die door afwezigheid van een drietal genen een verlaagde MHC I expressie hebben op alle cellen. Hierdoor is het mogelijk dat de NK cellen in deze muizen anders reageren dan in gewone muizen (wild type).

Doel/hypothese: De onderzoekers willen laten zien dat NK cellen in muizen met een verlaagde MHC I expressie (door gebrek aan de drie genen) andere (verminderde) activiteit vertonen dan de NK cellen in wild type muizen.

Opzet studie: De onderzoekers willen de functie van NK cellen van muizen met verlaagde MHC I expressie vergelijken met die van wild type muizen. Hiervoor willen ze verschillende, "NK cel gevoelige", celsoorten injecteren om te kijken of er verschil is in afstoting/killing van deze cellen. De "NK cel gevoelige cellen" worden geïnjecteerd in onbehandelde muizen, in muizen waar de NK cellen van verwijderd zijn en in muizen waarbij een kunstmatige NK-stimulus wordt toegevoegd. Verder zullen muizen geïnfecteerd worden om de rol van NK cellen na inductie van een ziekte te bestuderen. Omdat gekeken wordt naar bescherming door het afweersysteem moeten er levende organismen (muizen) gebruikt worden.

Titel studie: Visualisation of vulnerable plaques in mice

Visualisatie van hoog-risico atherosclerotische plaques in muizen (vaatvernauwing met hoge kans op scheuren en thrombusvorming)

DEC nummer: 2008.II.11.095/vervolg1

Achtergrond: Acute hartaanvallen en beroertes worden vaak veroorzaakt door scheuring van vetafzettingen (plaques) in vaten. Macrofagen (cellen van afweersysteem) met uitgebreide afgifte van stoffen, welke de vetafzettingen laten scheuren, karakteriseren de hoog-risico plaques. Niet de mate van afsluiting van een bloedvat door een plaque, maar met name het verschijnen van de genoemde stoffen, bepalen het risico op een hartaanval of beroerte. Met MRI kunnen deze stoffen in beeld gebracht worden m.b.v. contrastmiddelen welke specifiek hechten aan deze stoffen.

Doel/hypothese: Is MRI met contrastmiddelen geschikt om te dienen als screeningsmethode voor het bepalen van het risico van patiënten op een hartaanval of een beroerte/TIA door de afsluiting van een vat door plaque.

Opzet studie: Gebruik van dit specifieke muizenmodel waarbij twee genen uitgeschakeld zijn is noodzakelijk, omdat in dit muizenmodel het beste de humane plaquevorming wordt nagebootst. Er wordt gebruik gemaakt van nieuwe contrastmiddelen waarvan ook nog niet bekend is wat de lange-termijn gevolgen zijn en hoe een lichaam (in dit geval van de muis) op deze contrastmiddelen reageert.

Titel studie: Het valideren van BLI voor het detecteren van humane stamcellen na injectie in het hart van immuundeficiënte muizen na een myocard infarct

Het valideren van bioluminescentie imaging (BLI) voor het traceren en vervolgen van stamcellen na injectie in het hart van een immuundeficiënte muis

DEC nummer: 2009.II.11.126 was: 2009.II.10.114

Achtergrond: Een myocardinfarct ontstaat doordat een gedeelte van het hart onvoldoende bloed krijgt, waardoor dit deel afsterft. Hartspiercellen hebben hun vermogen om te delen grotendeels verloren. Herstel van het infarct is hierdoor niet mogelijk en de pompkracht van het hart vermindert. Met stamcellen zou het mogelijk moeten zijn om regeneratie te bewerkstelligen, wat een stap voorwaarts is in de behandeling van een myocard infarct. Hoe stamcellen zich gedragen en overleven

in het beschadigde hart is niet duidelijk; m.b.v. bioluminescentie (BLI), een methode waarbij cellen in vivo direct zichtbaar zijn, zal dit worden onderzocht en mogelijk resulteert dit in een optimalisatie van stamceltherapie.

Doel/hypothese: Om stamceltherapie te verbeteren en de potentie te onderkennen moet aan optimalisatie van de therapie gewerkt worden, dmv variatie in de hoeveelheid te injecteren cellen, tijdstip van injectie, frequentie van injectie, type stamcel. De onderzoekers veronderstellen dat BLI hierbij een hulpmiddel zal zijn om inzicht te verschaffen in distributie en overleving van stamcellen na injectie.

Opzet studie: Stamceltherapie is een behandelingsvorm en kan niet in vitro worden bestudeerd.

Voor ontwikkelen en valideren van BLI voor toepassing in een muis myocard infarct model worden de geïnjecteerde cellen gerelateerd aan het BLI signaal, dit wordt zowel in vitro als ex vivo gedaan.

Deze resultaten worden gerelateerd aan andere methoden voor celdetectie (histologie, en qPCR).

Titel studie: Detection of cell death and its reduction after treatment with Nec-1 in an acute myocardial infarction model using "light producing" transgenic (LPT) mice

Blokkade van celdood door toediening van Nec-1 na een hartinfarct waarbij gebruik gemaakt wordt van zgn. "licht producerende" muizen

DEC nummer: 2009.II.11.127 was: 2009.II.07.067

Achtergrond: Als gevolg van een hartinfarct treedt er celdood op van hartspiercellen, wat leidt tot functieverlies van het hart en wat uiteindelijk kan leiden tot hartfalen. Nec-1 is een middel dat celdood kan remmen en is mogelijk geschikt om te gebruiken als medicijn na een hartinfarct. Hiervoor is echter eerst onderzoek nodig dat nauwkeurig in kaart brengt wat het effect van Nec-1 is op zowel de korte als de lange termijn na een hartinfarct met betrekking tot cel overleving en de hartfunctie.

Doel/hypothese: Dit onderzoek heeft als doel om in kaart te brengen of Nec-1 een positief effect heeft op de hartfunctie na een hartinfarct, zodat het wellicht als medicijn kan worden gebruikt na een hartinfarct.

Opzet studie: Voor dit onderzoek gebruiken de onderzoekers muizen waarin ze een hartinfarct nabootsen. Vervolgens wordt de behandeling gestart die bestaat uit het toedienen van Nec-1, of het toedienen van Nec-1 in combinatie met een ander middel dat celdood tegen gaat. Helaas is er voornamelijk geen goed alternatief voor deze dierproef, omdat cellen in celweek niet de situatie kunnen nabootsen die betrouwbare informatie geeft over de reactie op Nec-1 in het beschadigd hart.

Titel studie: Pilot study to assess the colonisation capacity of MSSA/MRSA ST398 in piglets

Pilot-experiment om te bepalen of Methicilline gevoelige S aureus (MSSA)/Methicilline Resistente S. aureus (MRSA) zich in de neus van biggen kan handhaven en vermenigvuldigen

DEC nummer: 2009.II.11.128

Achtergrond: Methicilline Resistente Staphylococcus aureus (MRSA), ook wel ziekenhuisbacterie genoemd komt veel voor in dieren en gaat van dieren over naar de mens. Bij de mens vormt dit een probleem als zij opgenomen worden in het ziekenhuis. De dierhouderijsector wil zorgen voor de bestrijding van MRSA in productiedieren. Om middelen te testen die kolonisatie tegengaan moet er een kolonisatiemodel in varkens worden ontwikkeld waarmee onderzoekers kunnen bepalen of de middelen effectief zijn. Daarnaast is onbekend waarom deze stam zich zo goed in productiedieren kan handhaven.

Doel/hypothese: Het doel van de studie is om na te gaan of biggen die geen stafylokokken bij zich dragen goed gekoloniseerd kunnen worden met MSSA/MRSA. Dit wordt bepaald door dieren na besmetting te bemonsteren voor de aanwezigheid van MSSA/MRSA.

Opzet studie: Omdat de biggen vooraf gegarandeerd vrij moeten zijn van stafylokokken, worden ze verkregen via keizersnede en gevoed met alternatieve moedermelk en onder strikte hygiënische omstandigheden opgefokt. De biggen worden op 12 dagen leeftijd met een combinatie van MSSA en MRSA besmet in de neus. Op geregelde tijden na de besmetting worden neusswabs van de biggen genomen die onderzocht worden voor de aanwezigheid van MSSA/MRSA.

Titel studie: Bone morphogenetic protein (BMP) signalling activity dynamics in renal injury with and without BMP7 treatment

Dysbalans van groeifactoren bij progressieve nierschade

DEC nummer: 2009.II.11.129

Achtergrond: Chronische nierschade, ontstaan door bijvoorbeeld diabetes of hoge bloeddruk, leidt uiteindelijk tot de noodzaak van nierfunctievervangende therapie, zoals dialyse of transplantatie. Aan de basis van deze nierschade staat een dysbalans van groeifactoren, waarbij de 'goede' groeifactoren, Bone Morphogenetic Proteins (BMPs), afnemen. BMPs dragen bij aan het in stand houden van goed functionerend nierweefsel, en het tegengaan van verlittekening van het nierweefsel. Het is echter nog niet bekend hoe en waar dit precies plaatsvindt. Deze kennis is echter noodzakelijk voor een goed begrip van de dysbalans, en het zoeken van mogelijke medicijnen om chronische nierschade te verminderen.

Doel/hypothese: Inzicht krijgen in de lokalisatie en hoeveelheid aanwezige BMP signalering in nierschademodellen, en het doen toenemen van BMP signalering en tegengaan van schade door BMP signalering beïnvloedende stoffen toe te dienen.

Opzet studie: Dit onderzoek zal plaatsvinden in muizen welke een speciaal gen hebben dat via een lichtgevend molecuul (GFP) aangeeft in welke cellen van de muis de BMP signalering actief is. Bij deze muizen zal met behulp van twee schademodellen (afbinden van de urineleider van de nier naar de blaas, of afbinden van de nierslagader) op verschillende tijdstippen gekeken worden naar de schade en de hoeveelheid aanwezige BMP signalering. Daarnaast zullen de onderzoekers een aantal muizen na het toedienen van schade behandelen met BMP7, om te kijken of de hoeveelheid BMP activiteit daardoor toeneemt, en de hoeveelheid schade afneemt.

Titel studie: Heat shock protein specific natural regulatory T cells

De rol van regulatoire T cellen in reumatoïde artritis

DEC nummer: 2009.II.11.130

Achtergrond: "Heat shock" eiwitten spelen een belangrijke rol in reuma. De onderzoekers bekijken afweercellen (regulatoire T cellen) die deze eiwitten herkennen. Wanneer deze afweercellen de heat shock eiwitten zien, helpen zij de ziekte onder controle te krijgen in dit muismodel.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen de immuunrespons in de chronische ontstekingsziekte reuma beïnvloeden door regulatoire T cellen te leren om te onderdrukken. De onderzoekers verwachten dat door het aanmaken van deze regulerende afweer cellen in reumapatiënten (in dit geval muizen) de ziekte vermindert.

Opzet studie: De onderzoekers vaccineren muizen met heat shock eiwitten zodat het immuunsysteem ermee in aanraking komt. Vervolgens isoleren zij de regulatoire T cellen en spuiten deze cellen in bij zieke muizen die reuma hebben. Op deze manier kunnen zij de cellen volgen en bestuderen.

Titel studie: Monitoren van coccidiose infectiedruk op het Patiosysteem na overplaatsen via sectie *Monitoren van darmaandoening bij vleeskuikens overgeplaatst uit een Patiostal d.m.v. sectie.*

DEC nummer: 2009.II.11.131

Achtergrond: Het Patiosysteem is een nieuwe manier van vleeskuikens houden. Vanuit de voorbroedkast komen eieren na 18 dagen voorbroeden in de Patio, hier worden de eieren verder uitgebroed tot dag 21 en komen de kuikens uit hun ei. In de Patio hebben de kuikens direct de beschikking over water en voer, dat het welzijn sterk verbetert. Verder hoeven de dieren niet meer op transport. Hier kunnen ze of hun gehele leven worden gehuisvest of worden overgeplaatst in een reguliere grondstal huisvesting, aanwezig op het bedrijf. Wanneer de dieren worden overgeplaatst is er een mogelijke kans op een darmaandoening (coccidiose), via deze studie willen de onderzoekers duidelijkheid krijgen over het optreden van deze darmaandoening.

Doel/hypothese: Monitoren of het samenvoegen van kuikens uit verschillende lagen van het meerlagensysteem (Patio) van invloed is op een darmaandoening bij vleeskuikens.

Opzet studie: Zes groepen dieren uit verschillende lagen van de Patio worden hun hele leven gevolgd met betrekking tot de darmaandoening coccidiose. Dit gebeurt d.m.v. van het analyseren van mest van de dieren. Op dag 13 van hun leven worden per groep dieren overgeplaatst in een nieuwe groep. Doel is de invloed van het overplaatsen te monitoren. Wanneer de dieren bij elkaar worden geplaatst is het onmogelijk afzonderlijk mest te verzamelen en te analyseren. Om toch een beeld te krijgen van de invloed van de aandoening worden bij deze groep secties uitgevoerd. Zo kan een beeld verkregen worden van de status van de aandoening per dieren afkomstig van verschillende lagen (d.m.v. van labelen dieren).

Titel studie: Keuzevak immunofarmacologie

DEC nummer: 2008.II.01.004

Achtergrond: In het keuzevak Immunofarmacologie maken Masterfase studenten Drug Innovation en Farmaceutische Wetenschappen kennis met het onderzoek binnen het vakgebied

Immunofarmacologie m.n. met recent onderzoek. In het blok staat de rol van het immuunsysteem in de pathogenese van chronische ontstekingsziekten centraal. Dit wordt geïllustreerd d.m.v. overzichtsverhalen, case studies, presentaties over huidig onderzoek en het verkrijgen van praktische ervaring om afgeleide parameters voor allergische ontstekingsreacties te bepalen. Deze studenten vertegenwoordigen de toekomstige generatie geneesmiddelenonderzoekers.

Doel: Een van de belangrijke pijlers in dit keuzevak is het geven van een introductie in het preklinisch geneesmiddel onderzoek. De opleiders hopen de studenten daarmee te motiveren en te enthousiasmeren voor deze onderzoeksrichting.

Opzet studie: In de dierexperimenten zullen de opleiders een demonstratie geven van belangrijke technieken om luchtwegfunctie te meten en een immuunrespons te scoren (op macroscopisch niveau). Vervolgens zullen weefsels (longwasvloeistof met residente cellen, oortjes, trachea) uit deze dieren geïsoleerd worden om m.b.v. ELISA, en flowcytometrie cytokines te meten en m.b.v. histochemische technieken de infiltratie van ontstekingscellen te kwalificeren.

Titel studie: Effect VEGF-trunc. immunisatie op B cel populatie

DEC nummer: 2009.II.12.132 was: 2008.II.10.081/vervolg2

Achtergrond: Het inschatten van de effectiviteit van een vaccinatie duurt op dit moment meerdere maanden. Dit willen de onderzoekers bekorten. Daarnaast willen ze kunnen inschatten of een vaccinatie "aanslaat" in een individueel dier.

Doel/hypothese: Met deze experimenten willen de onderzoekers inschatten of ze door te vaccineren met een deel van een eiwit een afweer kunnen opwekken die het hele eiwit herkent. Vervolgens willen ze testen of deze respons dosis afhankelijk is.

Opzet studie: Dieren zullen geïmmuniseerd worden met een deel van een eiwit (VEGF-trunc.). Na immunisatie willen de onderzoekers bepalen of de respons niet alleen hierop gericht is, maar dat ook het hele oorspronkelijke eiwit herkend wordt. Dieren zullen ingespoten worden met verschillende concentraties van VEGF-trunc. om het effect hiervan op de respons te bepalen.

Titel studie: Training medewerkers CardioMR

DEC nummer: 2008.II.06.055

Achtergrond: Het komt regelmatig voor dat medewerkers moeten worden ingewerkt in specifieke procedures en technieken. Het gaat dan m.n. om Langendorff perfusie van het hart in de NMR setting en om het instrumenteren/opereren/prepareren van proefdieren t.b.v. NMR experimenten.

Doel/hypothese: Technieken aanleren die noodzakelijk zijn om de experimenten goed en betrouwbaar uit te voeren.

Door technieken goed aan te leren voorkomen we ongewenste variatie in de resultaten en onnodig uitval van proefdieren.

Titel studie: Role of CD200 signaling on the regulation of immune pathology in RSV infection

De rol van CD200R signalering in het reguleren van immuun pathologie in RSV infectie.

DEC nummer: 2009.II.12.133

Achtergrond: Infecties door ziekteverwekkers, zoals het griepvirus en het 'respiratory syncytial virus' (RSV) activeren het immuunsysteem. Dit zal leiden tot het beheersen van de infectie, en het verwijderen van de ziekteverwekker uit het lichaam. De mate van activering van het immuunsysteem is strikt gereguleerd om schade aan het eigen lichaam te voorkomen.

Doel/hypothese: In deze studie willen de onderzoekers de rol van de inhibitoire immuunreceptor CD200R in de immuunregulatie tijdens een antivirale respons onderzoeken. Inhibitoire immuunreceptoren zijn essentieel tijdens een immuunrespons en ze voorkomen veel weefsel schade tijdens virus infecties. De onderzoekers denken daarom dat muizen zonder CD200R een grotere immuunrespons zullen hebben, en dus ook meer weefsel schade. Door het gebruik van diermodellen kunnen ze de rol van een enkele inhibitoire immuunreceptor bestuderen.

Opzet studie: In dit onderzoek willen de onderzoekers muizen met een geïnactiveerde CD200R vergelijken met WT muizen. De muizen zullen geïnfecteerd worden met RSV. Vervolgens wordt de weefschade in de longen, het aantal virus deeltjes in de longen en de mate van ontsteking bestudeerd.

Titel studie: Role of IDO in the antiviral response in the absence of CD200-CD200R signaling
Het mechanisme achter de invloed van CD200R op immuunreacties

DEC nummer: 2009.II.12.134

Achtergrond: De regulatie van een afweerreactie is een zeer complex en een slecht begrepen proces. Remmende receptoren in het immuunsysteem, zoals CD200R, houden afweerreacties binnen de perken gedurende een virale infectie of een auto-immuun ziekte. Het mechanisme waarbij CD200 een afweerreactie reguleert, wordt tot op heden nog onvolledig begrepen. Echter, het is aangetoond dat het IDO (Indoleamine 2,3-dioxygenase) enzym bijna volledig afwezig is in de lymfeklieren van CD200-deficiënte muizen. De onderzoekers vermoeden dan ook dat een deel van de CD200 signaaltransductie effect heeft op IDO.

Doel/hypothese: In dit experiment wordt onderzocht of remming van het IDO enzym resulteert in een vergelijkbare ziekteontwikkeling na infectie door het griepvirus (influenza) als in CD200-deficiënte muizen.

Opzet studie: In dit experiment zullen de onderzoekers de activiteit van IDO blokkeren door de muizen een IDO remmer te geven. Vervolgens zullen deze muizen geïnfecteerd worden met influenza. De onderzoekers zullen gedurende het experiment het lichaamsgewicht van de muizen blijven volgen. Op het einde van het experiment zullen zij de longen analyseren op ontwikkeling van ziekte door kwantificering van cellen die de longen geïnfecteerd hebben en eiwit lekkage in de longblaasjes.

Titel studie: Pilot-exploratie draagstel, vasculaire toegang en diermonitoring ter voorbereiding op draagbare kunstnierproeven in een geit nierfalen model

Ontwikkeling van een zadelpak voor de draagbare kunstnier, in aanloop naar een geit nierfalen model (inclusief exploratie van vaattoegang en klinische monitoring van het dier)

DEC nummer: 2009.II.12.135

Achtergrond: De huidige dialysetechnieken hebben veel directe bijwerkingen (o.a. lage bloeddruk) voor de patiënt. Bijna alle dialysepatiënten sterven binnen 15 jaar aan hart- en vaatziekten, veroorzaakt doordat lang niet alle stoffen verwijderd kunnen worden. Daarom zijn er nieuwe dialyse technieken nodig. De onderzoekers ontwikkelen nu de draagbare kunstnier. Deze filtert 24 uur per dag het bloed van overtollig vocht, waardoor lage bloeddrukken bijna niet meer optreden. Daarnaast bevat deze kunstnier nieuw ontwikkelde absorberende stoffen, die veel meer stoffen uit het bloed kunnen zuiveren dan de huidige technieken.

Doel/hypothese: De verwachting is dat de draagbare kunstnier complicaties vermindert en het leven van de patiënt verlengt. Doelen: a. Het ontwerpen van een geschikt zadelpak voor de geit, waarop later de draagbare kunstnier geplaatst kan worden, b. uitzoeken wat de beste vaattoegang in het dier is (voor het aansluiten van de draagbare kunstnier), en c. de toestand van het dier controleren door middel van bloeddrukmeting, temperatuur, samenstelling van het bloed en stolling- en ontstekingsactiviteit in het bloed.

Opzet studie: Allereerst wordt er een zadelpak aangebracht op de geit. Dit wordt in de volgende dagen zodanig aangepast dat de draagbare kunstnier er goed op past. Daarna wordt er een katheter (vergelijkbaar met een groot infuus, waaruit zowel bloed genomen als stoffen gespoten kunnen worden, de bloedbaan in) aangebracht. Deze katheter dient ook om de hierboven beschreven controles van het dier uit te voeren.

Als deze opstelling werkt, kan er overgegaan worden tot het testen van de draagbare kunstnier in geiten: eerst in gezonde geiten en dan in geiten die nierfalen hebben. Hiervoor zullen vervolgvragen geschreven worden.

Titel studie: Pilot-study: BOLD-MRI and renal function in rat

Voorstudie om te kijken of BOLD-MRI gebruikt kan worden voor metingen van zuurstofverbruik en functie van de ratten nier.

DEC nummer: 2009.II.12.136

Achtergrond: Chronische nierziekte (CN) is een wereldwijd volksgezondheidsprobleem, resulterend in nierfalen, cardiovasculaire ziekte, slechte levenskwaliteit en voorbarige dood. Er is ruim bewijsmateriaal dat een lage zuurstofspanning in de nier een belangrijke rol speelt in het ontstaan en de progressie van CN. Blood oxygenation level-dependent magnetic resonance imaging (BOLD MRI) is een methode om de nier functie en zuurstofspanning te meten. Dit wordt al gedaan in CN patiënten. Hoewel deze klinische studies uiterst waardevol zijn, zullen vele vragen onbeantwoord blijven mede doordat de onderzoeksmogelijkheden bij patiënten beperkt zijn.

Doel/hypothese: Met deze voorstudie wordt onderzocht of de onderzoekers deze methode (BOLD-MRI) kunnen gebruiken binnen een dierexperiment.

Opzet studie: Om te onderzoeken of de onderzoekers de nierfunctie en de zuurstofspanning in de nier van een rat goed kunnen meten met BOLD-MRI, meten ze zowel voor als tijdens 1) een plaspil waardoor de nierfunctie behoorlijk verandert, en 2) een veranderde ingeademde zuurstof.

Titel studie: Neonatal vasoconstrictor-vasodilator balance affects renal angiogenesis: relation to development of hypertension and renal injury in adult life

Nierfunctie en zouthantering in een rat model voor hoge bloeddruk en nierschade

DEC nummer: 2007.II.07.168

Achtergrond: Ontdekt is dat de nierfunctie verschillend is tussen vrouwtje en mannetjes fawn-hooded hypertension (FHH) ratten en dat dit is gerelateerd aan de hoeveelheid nierschade. Dit wordt mogelijk veroorzaakt door een verschil in dynamische autoregulatie van de nierdoorbloeding en de zouthantering.

Doel/hypothese: Nierfunctie, zouthantering en nierschade zijn aan elkaar gerelateerd en verschillend tussen mannelijke en vrouwelijke FHH ratten.

Opzet studie: Onderzoeken van nierfunctie op 2 leeftijden (voor en na ontstaan nierschade) met of zonder hoog zout dieet in beide seksen van de FHH rat.

Titel studie: De rol van Cx-40 gapjunction kanalen bij de impulsoverdracht in het hart

De rol van Cx-40 gapjunction kanalen bij de impulsoverdracht in het hart

DEC nummer: 2008.II.07.062

Achtergrond: Impulsvoortgeleiding tussen hartcellen wordt verzorgd door groepjes kanalen tussen buurcellen, gap junctions genaamd. In het hart worden deze kanalen gevormd door drie verschillende gap junction eiwitten (connexines).

De elektrische weerstand van gap junction kanalen is afhankelijk van het connexine waaruit het is opgebouwd. Connexine 40 kanalen hebben de laagste elektrische weerstand en komen met name voor in delen van het geleidingssysteem van het hart. Connexine 40, samen met connexine 45, zijn tot nu toe de enige connexines die in het geleidingssysteem konden worden aangetoond. Daarom is het waarschijnlijk dat connexine 40 kanalen een belangrijke rol spelen bij impulsgeleiding.

Doel/hypothese: Het verlagen van de hoeveelheid connexine 40 kanalen zal een effect hebben op de impulsgeleiding. De onderzoekers verwachten dat de impulsgeleiding langzamer zal verlopen met afnemende hoeveelheden connexine 40, en dat daarmee de kans op gevaarlijke ritmestoornissen zal toenemen.

Opzet studie: De impulsgeleiding in de harten van muizen met verschillende hoeveelheden connexin 40 zal worden onderzocht, alsmede de gevoeligheid voor ritmestoornissen. Deze verschillende connexine 40 hoeveelheden worden bepaald door de genetische achtergrond, alsmede door het inspuiten van Tamoxifen, dat in staat is in bepaalde muizen het connexine 40 gen 'weg te knippen'.

Aangezien het een functionele studie betreft, waarin het hart als geheel wordt getest zijn proefdieren essentieel voor dit experiment.

Titel studie: Pilot study NHS: feasibility chronic adjustable sling from mitral annulus to papillary muscle in the pig

Mechanische hartondersteuning met een nieuw type kunsthart

DEC nummer: 2009.II.01.008

Achtergrond: In de vergrijzende bevolking zal chronisch hartfalen, veroorzaakt door zuurstof gebrek van de hartspier en de daarmee samenhangende teruglekkage van de boezemklep, steeds vaker voorkomen. Na een aanvankelijk succesvolle ingreep waarbij omleidingen zijn aangelegd en de boezemklep is gerepareerd met een samensnoerende ring, kan opnieuw optredende teruglekkage van

die klep bij ongeveer 30 % van de behandelde patiënten optreden en leidt tot verdere verzwakking van het hart.

Doel/hypothese: Studie NHS richt zich op de haalbaarheid en de werkzaamheid van een nieuwe methode om de opnieuw lekkende boezemklep met een simpele draad door het hart nadien "bij te stellen".

Opzet studie: Onderzocht wordt of de voortschrijdende verwijding van het hart zal omkeren wanneer van de mogelijkheid van correctie met de hartdraad gebruik gemaakt is. Het resultaat van het onderzoek moet aangeven dat het nastellen van de hartdraad de lekkende klep laat sluiten, de hartgrootte doet verminderen en er geen schade aan de structuren van het hart ontstaan. Deze vernieuwende methode kan mogelijk leiden tot vermindering van ongerief en vermindering van grote risico's voor de oudere kwetsbare hartpatiënt met een voortschrijdend falend uitgezet hart.

Titel studie: Pilot Feasibility, efficacy and safety study of Maquet Rotacor left ventricular assist pump in sheep

Mechanische hartondersteuning met een nieuw type kunsthart

DEC nummer: 2009.II.12.137

Achtergrond: Hartfalen neemt in aantal wereldwijd toe. Mogelijk meer dan 200.000 patiënten hebben in 2050 een mechanische ondersteuning voor het falende hart nodig. De huidige geïmplanteerde steunharten veroorzaken trombo-embolieën (losgeraakte bloedpropjes), hebben mechanische defecten (opnieuw vervangen is dan noodzakelijk) en veroorzaken vaak een ontsteking. Tevens krijgen patiënten levenslang antistolling. Het is daarom wenselijk dat patiënten in de toekomst een kunsthart krijgen welke "onderhoudsvrij is", geen hersenbeschadiging veroorzaakt en geen infecties onderhoudt.

Doel/hypothese: Het doel van de test met de nieuwe hartpomp is uiteindelijk te komen tot de eindpunten veiligheid, duurzaamheid en effectiviteit voor hartondersteuning als noodzakelijke stap voor klinisch gebruik. Deze pilotstudie in gezonde schapen onderzoekt of de pomp bloedstolsels produceert, mechanisch functioneert en het bloed beschadigt.

Opzet studie: In het levende schaap wordt de eerste generatie bloedvriendelijke pomp geïmplantéerd welke een geaccepteerd internationaal testmodel voor dit soort onderzoek is. Met de klassieke implantatie methode (omleiding linker harthelft naar aorta) wordt in korte termijn overleving (twee weken) de pomp geëvalueerd. Tussentijdse evaluatie vindt plaats met bloedonderzoek en welzijn van het dier. De eindpunten zijn 1] adequate mechanische functie over twee weken 2] is er orgaanschade (versleepte bloedpropjes) 3] bloedbeschadiging (afbraak van rode bloedcellen).

Vergunninghouder GENMAB:

Titel studie: Immunisatie van HuMab muizen (transgeen voor humaan IgG)

Ontwikkeling van humane monoclonale antistoffen voor therapeutische toepassing

DEC nummer: 2008.II.10.086

Achtergrond: Dit project betreft de ontwikkeling van nieuwe monoclonale antistoffen als medicijnen voor behandeling van ernstige ziekten, zoals kanker.

Doel/hypothese: Het doel van dit project is het genereren van een zo breed mogelijk panel van kandidaat-antistoffen om een geschikte antistof voor therapeutische toepassing te kunnen selecteren.

Opzet studie: Om de humane antistoffen te genereren worden transgene muizen geïmmuniseerd die humane antistoffen maken. Van muizen met een antistofrespons worden cellen geïsoleerd voor in vitro productie van monoclonale antistoffen. Op basis van uitgebreid preklinisch onderzoek wordt uit het beschikbare panel de antistof geselecteerd met de beste karakteristieken voor therapeutische toepassing bij de mens. Aangezien antistoffen in het algemeen niet toxisch zijn en humane monoclonale antistoffen geen allergische reactie teweegbrengen is het ontwikkelingstraject van deze geneesmiddelen relatief kort, zodat een succesvolle antistof al binnen 10 jaar klinisch toepasbaar kan zijn.

Titel studie: Onderzoek van effecten op het immuunsysteem

Onderzoek naar de effecten van antistoffen voor kankerbehandeling op cellen van het afweersysteem

DEC nummer: 2009.II.03.016

Achtergrond: Genmab ontwikkelt antistoffen die binden aan kankercellen en deze kunnen uitschakelen door het afweer systeem van de patiënt activeren. Deze activatie kan onder bepaalde condities ook nadelige effecten hebben.

Doel/hypothese: Betreft toxicologisch onderzoek naar mogelijke bijwerkingen van antistoffen, dat nodig is voor evaluatie van veiligheid en effectiviteit bij de mens.

Opzet onderzoek: Om de situatie in de patiënt na te bootsen worden antistoffen en ook tumorcellen aan proefdieren (muizen en ratten) toegediend. Hierna wordt in kortdurende (enkele uren) of meer chronische (enkele weken) proeven gekeken naar de effecten op de aantallen immuuncellen en naar het vrijkomen van stoffen die wijzen op activatie. Daarnaast worden in vitro proeven gedaan met immuuncellen van muizen en ratten.

Vergunninghouder Crossbeta Biosciences:

Titel studie: Therapeutische efficacy testing of cross-beta HPV-16 E6/E7 vaccines

Vaccinatie t.b.v. therapeutische behandeling baarmoederhalskanker

DEC nummer: 2009.II.09.081

Achtergrond: Baarmoederhals kanker is meestal het gevolg zijn van een infectie met het humaan papillomavirus (HPV). Met name de aggresieve vorm van het virus, HPV type 16, kan normale cellen van de baarmoederhals veranderen in afwijkende cellen. Deze afwijkende cellen kunnen zich dan, in een beperkt aantal gevallen, ontwikkelen tot kankercellen van de baarmoederhals. De vaccinatie campagne die recentelijk gestart is onder jonge meisjes van 12 jaar kan bijdragen aan het voorkomen van HPV infectie, maar niet genezen als infectie al heeft plaatsgevonden.

Doel/hypothese: Crossbeta heeft een therapeutisch HPV vaccin ontwikkeld dat bestaat uit eiwitten van het virus. Deze eiwitten zijn dusdanig gemodificeerd dat ze bijdragen aan een verbeterde immunogeniciteit van het vaccin. In muizen wordt getest of het vaccin bescherming kan bieden tegen de uitgroei van HPV geïnfecteerde tumorcellen.

C57/BL6 wildtype muizen worden op dag 0 subcutaan geïnjecteerd in de rechterflank met TC-1 tumorcellen. Deze cellen zijn representatief voor human papilloma virus (HPV) geïnfecteerde cellen die doorgaands betrokken zijn bij de ontwikkeling van baarmoederhalskanker. Op dag 2, 7 en 14 na injectie van de tumor cellen worden de muizen gevaccineerd met het HPV eiwit vaccin. Na de laatste vaccinatie worden de muizen gemonitord op tumor uitgroei van de TC-1 cellen. Het vaccin is effectief wanneer groei van de TC-1 tumor uitblijft of vertraagd wordt.

Titel studie: Immunogeniciteit van eiwitaggregaten

Immunogeniciteit van misvouwen eiwitten

DEC nummer: 2007.II.05.127/vervolg6

Achtergrond: Eiwitten zijn van nature op een bepaalde manier gevouwen, maar kunnen door bepaalde processen zoals stress, mutaties of veroudering het vermogen verliezen de natuurlijke conformatie te behouden. Daardoor kunnen eiwitten misvouwen, wat het samenklonteren tot zgn. aggregaten bevordert. Deze eiwitaggregaten zijn in sommige verschijningsvormen immunogeen en kunnen in alternatieve vormen eiwitstapelingziekten zoals Alzheimer en BSE veroorzaken. Recentelijk hebben de onderzoekers gevonden dat deze vorm van geaggregeerd eiwit niet alleen toxisch is, maar ook het immuun systeem kan activeren tegen eiwitten die in het lichaam zelf voorkomen.

Geaggregeerd/ misvouwen eiwitten in geneesmiddelen kunnen ook aanleiding geven tot het opwekken van immunogeniciteit. De therapeutische werking van het middel kan hierdoor afnemen of verdwijnen en behandeling moet helaas gestaakt te worden.

Doel/hypothese: Met het zuiveren van de biologische geneesmiddelen wordt ongewenste immunogeniciteit voorkomen en de effectiviteit van het geneesmiddel verbeterd. Geneesmiddelen worden voor en na zuivering van misvouwen eiwitten, getest op immunogeniciteit.

Opzet studie: Groepen van muizen worden herhaaldelijk gevaccineerd om de behandelmethode van patiënten na te bootsen. De complexiteit en samenwerking tussen verschillende componenten van het immuunsysteem maakt dat onderzoek naar immuunresponsen niet onderzocht kan worden met behulp van celkweekexperimenten.

Titel studie: Cellular immunogeniciteit van eiwit aggregaten

De bijdragen van misvouwing aan effectiviteit van een OVA vaccin

DEC nummer: 2008.II.07.057/vervolg2

Achtergrond: Bij vaccinatie wordt gebruik gemaakt van de natuurlijke afweer van het lichaam, het immuunsysteem om bescherming te bieden tegenover ziektekiemen. Het afweersysteem reageert op eenzelfde manier op het vaccin als op de natuurlijke ziekteverwekker, met dit verschil dat een vaccinatie de ziekte zelf niet veroorzaakt. De samenstelling van een vaccin is bepalend voor de werking en bescherming tegen ziekteverwekkers. De onderzoekers hebben ontdekt dat vaccins die bestaan uit misvouwen bouwstenen (eiwitten) beter in staat zijn om het immuun systeem te activeren. Vaccinatie kan ook gebruikt worden om immuniteit op te wekken tegen cellen die ongeremde groei vertonen, kankercellen.

Doel/hypothese: Dit onderzoek heeft als doel een kanker vaccin te testen dat bestaat uit misvouwen eiwitten. Hierbij wordt gekeken naar de activatie van het immuunsysteem en de bescherming die geboden wordt tegen uitgroei van kankercellen (tumorcellen).

Opzet onderzoek: In dit onderzoek worden muizen geïnjecteerd met misvouwen eiwit vaccines om de immunogeniciteit van dit eiwit te bepalen, maar ook om de juiste uitleessystemen hiervoor op te zetten. Wanneer het juiste vaccinatie schema bekend is, wordt er gekeken naar tumor bescherming. Hiervoor worden gevaccineerde muizen geïnjecteerd met tumorcellen en de tumorgroei gemeten.

Titel studie: Immunotherapie met misvouwen eiwit vaccines tegen ovarium kanker

DEC nummer: 2009.II.04.029

Achtergrond: Immunotherapie met misvouwen eiwit vaccines tegen ovarium kanker

Voor vele kanker soorten, waaronder ovarium kanker bestaat geen effectieve behandeling. Ondanks het feit dat vele immunogene eiwitten afkomstig uit kanker bekend zijn, induceren deze eiwitten vaak geen effectieve afweer reactie in hun native vorm.

Doel/hypothese: Misvouwen varianten van eiwitten daarentegen kunnen zeer immunogeen zijn en kunnen mogelijk toegepast worden als vaccines in immunotherapie studies.

Opzet studie: Muizen worden geïmmuniseerd met vaccines bestaande uit misvouwen eiwitten om zo een immuunrespons tegen ovarium kanker te induceren. Onderzocht wordt of deze vaccinatie bijdraagt aan bescherming tegen uitgroei van ovarium kanker. De complexiteit en samenwerking tussen verschillende componenten van het immuunsysteem maakt dat onderzoek naar immuunresponses en tumorbescherming niet onderzocht kan worden met behulp van celkweekexperimenten.

Titel studie: Cellular immunogeniciteit van eiwit aggregaten

De bijdragen van misvouwing aan effectiviteit van een OVA vaccin

DEC nummer: 2009.II.07.054

Achtergrond: Bij vaccinatie wordt gebruik gemaakt van de natuurlijke afweer van het lichaam, het immuunsysteem, om bescherming te bieden tegenover ziektekiemen. Het afweersysteem reageert op eenzelfde manier op het vaccin als op de natuurlijke ziekteverwekker, met dit verschil dat een vaccinatie de ziekte zelf niet veroorzaakt.

De samenstelling van een vaccin is bepalend voor de werking en bescherming tegen ziekteverwekkers. De onderzoekers hebben ontdekt dat vaccins die bestaan uit misvouwen bouwstenen (eiwitten) beter in staat zijn om het immuun systeem te activeren.

Doel/hypothese: Vaccinatie kan ook gebruikt worden om immuniteit op te wekken tegen cellen die ongeremde groei vertonen, kankercellen. Dit onderzoek heeft als doel een kankervaccin te testen dat bestaat uit misvouwen eiwitten. Hierbij wordt gekeken naar de activatie van het immuunsysteem en de bescherming die geboden wordt tegen uitgroei van kankercellen (tumorcellen).

Opzet studie: In dit onderzoek worden muizen geïnjecteerd met misvouwen eiwit vaccines om de immunogeniciteit van dit eiwit te bepalen maar ook om de juiste uitleessystemen hiervoor op te zetten. Wanneer het juiste vaccinatie schema bekend is wordt er gekeken naar tumor bescherming. Hiervoor worden gevaccineerde muizen geïnjecteerd met tumorcellen en de tumorgroei gemeten.

Titel studie: PK and biodistribution of enriched IVIG in mice

Farmacokinetiek en biodistributie van normaal, verrijkt en verarmd intraveneus immunoglobuline in gezonde muizen en muizen met atherosclerosis

DEC nummer: 2009.II.07.059

Achtergrond: Intraveneuze Ig (IVIG) preparaten vormen een geneesmiddel dat bestaat uit gepoolde Ig van > 1000 bloeddonoren. IVIG wordt voorgeschreven aan patiënten die geen of te weinig antilichamen maken of aan patiënten met bepaalde auto-immuunziekten. Het exacte werkingsmechanisme van IVIG is niet bekend. De onderzoekers hebben in IVIG een fractie Ig kunnen identificeren en isoleren die specifiek bindt aan misvouwen eiwitten, en denken dat deze specifieke fractie het 'werkzame bestanddeel' is van IVIG. Om dit ook in vivo te kunnen aantonen willen ze eerst

de pharmacokinetiek en de biodistributie van deze fractie (verrijkt IVIG) vergelijken met het uitgangsmateriaal (IVIG) en het materiaal na de isolatie (verarmd IVIG).

Doe/hypothese: Het bepalen en vergelijken van de farmacokinetiek en biodistributie van normaal, verrijkt en verarmd IVIG in gezonde muizen en muizen met atherosclerosis.

Opzet onderzoek: Normale muizen en muizen met atherosclerosis zullen eenmalig intraperitoneaal worden geïnjecteerd met gelabeld normaal, verrijkt of verarmd IVIG. Op verschillende tijdstippen zullen bloedmonsters worden afgenomen en op 1 tijdstip zullen eveneens verschillende organen geïsoleerd worden, waarna de hoeveelheid normaal, verrijkt en verarmd IVIG in het bloed/organen zal worden gemeten. Op deze manier kan hierna de klaring van de antilichamen en de biodistributie bepaald worden. De onderzoekers willen verrijkt IVIG ook testen in een diermodel voor atherosclerosis (ApoE KO muis). Het is van belang om de farmacokinetiek en biodistributie in dezelfde muizen te testen.

Vergunninghouder Biotrading:

Titel studie: Bloedafname bij schapen, runderen en paarden voor het maken van voedingbodems (bloedplaten)

De productie van diagnostica (o.a. voedingsbodems) uit bloed van dieren

DEC nummer:2009.II.03.020

Bloed en bloedproducten zijn elementaire bestanddelen van standaard diagnostische testen (o.a. microbiologische voedingsbodems) in medische- , farmaceutische- , veterinaire- en microbiologische laboratoria. De productie van diagnostische testen uit bloed en bloedproducten afkomstig van schapen, paarden en runderen.

Uit bloed afgenomen van schapen, runderen en paarden worden diagnostische testen geproduceerd die voldoen aan de hoogste kwaliteitseisen. De wetenschappelijke kwaliteit en de relevantie van het onderzoek is gewaarborgd doordat de productie afdeling ISO 9001:2000 is gecertificeerd.

Lekensamenvattingen van Kamer III 2009

Van vergunninghouder UU en UMC Utrecht

(Aandachtsgebieden: Anesthesie, Endocrinologie & Voortplanting, Epidemiologie, Experimentele oncologie, GDL- bedrijfsvoering, Heelkunde, Orthopedie, IRAS, Onderwijsaanvragen Diergeneeskunde)

Vergadering 28 januari 2009

Titel studie: Praktisch onderwijs met herkauwers op de proefaccommodatie de Tolakker

DEC nummer: 2009.III.01.001

Doel: Hanteren van herkauwers, inzicht krijgen in de fysiologische processen rond het laatste stadium van de dracht, het begeleiden van een partus en het puerperium bij het rund en het uitvoeren van reguliere patiëntenverzorging bij herkauwers (runderen en schapen).

Opzet: In groepen van vijftien wordt na grondige voorbereiding geleerd hoe een aantal handelingen moeten worden uitgevoerd. Ook wordt de student geleerd waar speciaal op gelet moet worden tijdens de uitvoering van de handeling.

In groepen van drie personen wordt het klinisch onderzoek bij een rund gedaan, daarnaast wordt zonodig het rund verlost en het neonatale kalf verzorgd.

De studenten voeren in aanwezigheid van een artikel 12 bevoegd persoon de reguliere patiëntverzorging en patiëntenzorg uit voor zover de handelingen buiten de Wet op de Uitoefening van de Diergeneeskunde vallen.

Titel studie: Validatie van Groove model voor artrose in de geit

DEC nummer: 2009.III.01.002

Artrose is een invaliderende gewrichtsaandoening die steeds vaker voorkomt in onze vergrijzende en steeds ouder wordende bevolking. Tot op heden is artrose niet te genezen en zal in veel gevallen leiden tot verminderde kwaliteit van leven en uiteindelijk tot gewrichtvervangende operaties (plaatsen van een prothese). Hiermee vormt de ziekte een toenemend sociaal economisch probleem. Omdat artrose in mensen moeilijk te onderzoeken is, zijn diermodellen onontbeerlijk om meer inzicht in het ontstaan en de behandeling van artrose te krijgen. Een voorwaarde voor een dergelijk diermodel is dat het zo dicht mogelijk de humane situatie benadert om de extrapolatie van de gegevens naar de humane situatie te vergemakkelijken.

In onderhavig onderzoek willen de onderzoekers het bilaterale Groove model toepassen in de geit. De keuze voor een bilaterale benadering is tweeledig. Enerzijds wordt de geit vooral gebruikt voor het toetsen van behandeling van kraakbeendegeneratie in orthopedisch onderzoek. Dit zijn veelal lokale behandelingen waarvoor het bilaterale model het meest geschikt is (interne controle). Daarnaast willen de onderzoekers een maximaal effect van de artrose inductie. Het is bekend dat een artrose inductie via voorste kruisband transectie (ACLT) maar beperkte artrose oplevert in de geit. Daarnaast hebben ze in de hond laten zien dat een bilaterale artrose inductie tot een sterkere graad van artrose leidt ten opzicht van een unilaterale benadering.

Titel studie: Maturation and interaction of equine gametes, early equine embryonic development and establishment of pregnancy

Onderzoek naar rijping en interactie van gameten, vroegtijdige embryonale ontwikkeling en het vaststellen van zwangerschap bij paarden

DEC nummer: 2007.III.02.036

Moderne voortplantingstechnieken als "ovum pick up", in vitro fertilisatie/maturatie en embryo transplantatie worden op steeds grotere schaal toegepast bij vele species, als ook bij de mens. Voor een optimaal resultaat van deze technieken is het van belang dat een volledig inzicht wordt verkregen in de interactie tussen gameten en in welke factoren van invloed zijn op de ontwikkeling van het embryo.

Daarnaast is het verkrijgen van het inzicht ook van belang voor de ontwikkeling van methoden voor gameten preservatie in het kader van "gene banking" (van bedreigde diersoorten), contraceptie en voorkomen van vroeg embryonale sterfte (VES) (incidentie VES bij het paard voor dag 35 ~ 10%, dit is een relatief hoge kostenpost voor de industrie).

Titel studie: Mechanismen van chronische darmontstekingen: HSP modulatie**DEC nummer: 2007.III.11.145/vervolg1**

Er is in de afgelopen decennia een toename in incidentie van chronische darmontstekingen (zoals ziekte van Crohn en Ulceratieve Colitis) waargenomen. De belasting voor patiënten met deze chronische ziekte is aanzienlijk, en kan leiden tot sociaal isolement. Bij het ontstaan van chronische darmontstekingen lijkt er sprake te zijn van een verstoorde immuunregulatie. Daarnaast speelt de darmflora een belangrijke rol bij het ontstaan en het in stand houden van een chronische darmontsteking.

Toediening van bacteriële heat shock proteïnen (HSP) blijkt een gunstig effect te hebben op chronische gewrichtsontsteking (artritis). De hypothese is dat HSP leidt tot inductie en/of vermeerdering van immuun cellen met regulatoire eigenschappen, waardoor de ontsteking wordt geremd of voorkomen. Verwacht wordt dat HSP ook in andere (chronische) ontstekingen effectief kan zijn. In uitgevoerde experimenten met darmontsteking worden echter wisselende resultaten gevonden. Dit kan veroorzaakt worden doordat de aanwezige darmflora zelf HSP produceert, die een direct effect hebben op functioneren van het darmepitheel. Toedienen van HSP heeft dan geen additioneel effect meer. Experimentele darmontsteking is in de uitgevoerde experimenten geïnduceerd met picryl sulfonic acid (TNBS). Het huidige experiment is bedoeld om na te gaan of HSP een TNBS geïnduceerde ontsteking op het oor (dus buiten de omgeving van de darm) kan remmen. Dit geeft meer inzicht in de rol van regulatoire immuuncellen en de rol van HSP van darmbacteriën in chronische darmontstekingen.

Titel studie: Intratumorale toediening van HoAcAc deeltjes bij niercelcarcinoom**DEC nummer: 2009.III.01.003**

Nierkanker of het niercelcarcinoom (RCC) is verantwoordelijk voor 2.6% van alle kankers en staat bij mannen en vrouwen op de 7^e respectievelijk 12^e plaats bij de meest voorkomende vormen van kanker. Door het toenemende gebruik van echografie, CT scan en MRI worden RCCs tegenwoordig in ongeveer 70% van de gevallen bij toeval (en in een eerder stadium) gevonden. Het ontwikkelen van minimaal-invasieve (niersparende) technieken is dan ook van steeds groter belang, met name voor patiënten met een verhoogd chirurgisch risico en patiënten met multiple tumoren (zoals patiënten met het syndroom van von Hippel-Lindau). Toediening van HoAcAc deeltjes is een nieuwe methode die een potentiële rol zou kunnen spelen bij de behandeling van deze tumoren. Dit onderzoek zal inzicht geven in de effectiviteit van HoAcAc deeltjes bij nierkanker.

Titel studie: Generation of antibodies against the Wnt receptors Frizzled-5, Frizzled-7 and Lrp-6*Vervaardiging van antistoffen tegen de Wnt receptoren Frizzled-5, Frizzled-7 en Lrp-6***DEC nummer: 2008.III.01.006**

Achtergrond: Wnt eiwitten en hun receptoren zijn van cruciaal belang gedurende de ontwikkeling van een organisme en bij de instandhouding van zelf-vernieuwend weefsels (zoals huid en darm) in het volwassen stadium. Mutaties in eiwitten die Wnt functie reguleren leiden tot kanker.

Doel/hypothese: Tot op heden is er nog weinig bekend over hoe de receptoren voor Wnt eiwitten op het celoppervlak hun signalen doorgeven aan het interieur van de cel. Om inzicht te verkrijgen in deze processen is het van groot belang specifieke antilichamen tegen deze receptoren te genereren.

Opzet onderzoek: Het genereren van antilichamen die voldoen aan de door ons gestelde eisen kan slechts in proefdieren plaatsvinden. Door muizen te immuniseren kunnen de onderzoekers antilichamen genereren tegen de Wnt receptoren. Met deze antilichamen kunnen ze de functie van deze eiwitten onderzoeken in normale en tumor-afkomstige cellen.

Titel studie: Identification of the protein that inhibits the chemotactic migration of leukocytes required for placental dehiscence in cows*Identificatie van het eiwit dat de migratie van witte bloedcellen, noodzakelijk voor het loslaten van de moederkoek, inhibeert***DEC nummer: 2007.III.03.051/vervolg1**

Achtergrond: "Aan de nageboorte staan (RP)" bij koeien is het niet afkomen van de moederkoek na de geboorte. Dit kan leiden tot tal van ziektes. Mede door een ontstekingsreactie tegen de moederkoek rond de geboorte, laat deze los. Onderdrukking van deze ontstekingsreactie kan leiden tot RP.

Doel/hypothese: Identificeren van het eiwit dat leidt tot de onderdrukking van de ontstekingsreactie tegen de moederkoek. Om zodoende meer inzicht te krijgen hoe “aan de nageboorte blijven staan” ontstaat en om behandelingen te kunnen ontwikkelen.

Opzet onderzoek: Er zal gekeken worden naar het effect van eiwitoplossingen van de moederkoek van koeien die aan de nageboorte blijven staan en van koeien die normaal kalven op de functie van witte bloedcellen. Om dit te kunnen testen moeten verse levende bloedcellen gebruikt worden. Deze worden verkregen door bloed te tappen bij koeien.

Titel studie: Fok van WcrH;Cdh1F;Trp53F

Fokmuismodel invasief lobulair carcinoom

DEC nummer: 2008.III.01.009

Borstkanker is de belangrijkste doodsoorzaak onder vrouwen in de westerse wereld. Veel typen borstkanker reageren niet of onvoldoende op de huidige conventionele chemotherapeutica en bestralingsregimes wat leidt tot een hoge mortaliteit onder patiënten. De onderzoekers willen, gebruik makend van genetisch gemodificeerde dieren (waarbij borstspecifiek genen worden geïnactiveerd), de bijdrage van verlies van E-cadherine aan borstkanker bestuderen. Dit heeft geleid tot een muismodel dat zeer veel lijkt op humaan invasief lobulair carcinoom (ILC). Deze ziekte kenmerkt zich door een agressief ziekteverloop, waarbij uitzaaiingen worden gevonden in verschillende organen. Verder is deze maligniteit slecht te behandelen met conventionele chemotherapeutica, resulterend in een slechte prognose. Het doel van deze studies is om dit muismodel voor ILC te gebruiken voor de ontwikkeling van alternatieve behandelwijzen.

Titel studie: kinetiek van Alkalische Fosfatase

DEC nummer: 2009.III.01.004

Achtergrond: Bovine alkalische fosfatase (bAP) is in ontwikkeling als geneesmiddel voor behandeling van acute inflammatoire aandoeningen bijvoorbeeld optredend bij hartoperaties. Vaststellen van een goed doseringsschema waarbij rekening wordt gehouden met mogelijke interacties, is hierbij van belang.

Doel/hypothese: Inductie van alkalische fosfatase is afhankelijk van interactie van bAP met narcose of geneesmiddelen gelijktijdig toegediend met bAP tijdens de CABG-operatie.

Opzet onderzoek: In geanestheerde varkens wordt het verloop van de alkalische fosfatase spiegel bepaald na toediening van bAP en van routinegewijs gegeven ontstollingsmiddelen zoals heparine.

Titel studie: Ontwikkelen van lama zware keten antilichamen tegen cellulaire receptoren en hun liganden die betrokken zijn bij kanker en andere ziektes

DEC nummer: 2007.III.01.013/vervolg3

Achtergrond: De lama beschikt over antilichamen die verstoken zijn van lichte ketens. Het gevolg hiervan is dat het antigeen bindende domein (VHH) een klein, simpel molecuul is dat geschikt is voor allerlei biotechnologische toepassingen.

Doel/hypothese: VHHs bezitten de eigenschappen van monoklonale antilichamen in binding en herkenning van het antigeen. Door hun kleine maat zijn ze bovendien meer geschikt voor het moduleren van biologisch functies op en in de cellen dan conventionele antilichamen.

Opzet onderzoek: Lama's worden geïmmuniseerd met simpele en complexe antigenen door 2 wekelijkse injecties gedurende 6 weken. VHH-bibliotheken worden gegenereerd uit het RNA van perifere bloedcellen. VHH komen uitsluitend bij Kameelachtigen voor (Lama's en Kamelen).

Titel studie: Pilot inoculatiemethode en diagnostiek Actinobacillus pleuropneumoniae

DEC nummer: 2008.III.12.117

Actinobacillus pleuropneumoniae (App) is een veel voorkomende besmettelijke longaandoening bij varkens. De ziekte veroorzaakt economische schade (door uitval, groeivertraging, therapiekosten, preventiemaatregelen, verhoogde kosten in het slachthuis) en op individueel dierniveau vertonen dieren in meer of mindere mate respiratoire verschijnselen. Varkens worden geacht te worden besmet op jonge leeftijd op het vermeerderingsbedrijf, terwijl App uitbraken worden gezien op vleesvarkensbedrijven. Het is niet duidelijk wat de uitbraak uiteindelijk veroorzaakt. Om de ziekte efficiënt te kunnen beheersen is inzicht nodig in het moment van infectie en de mate van transmissie.

De kiem wordt verspreid door direct contact en via aerosol door zieke en/of subklinisch geïnfecteerde dieren (dragers). Het onderzoeksprogramma probeert een relatie te vinden tussen de verspreiding door zieke en subklinisch geïnfecteerde dieren door middel van een aantal infectieproeven. De diagnostiek van dragerschap is lastig, evenals de methode om dragerschap te creëren. Om een voorspelling te kunnen maken of een dier drager is, moeten technieken en diagnostische testen worden geoefend en uitgetest. Bovenal moet deze pilot uitwijzen of het mogelijk is om dieren met de gekozen inoculatiemethode en dosis te infecteren.

Titel studie: Symposium Kleine Cameliden (lama's & alpaca's)

DEC nummer: 2009.III.01.005

Door de groeiende Lama en Alpaca populatie in Nederland worden dierenartsen geconsulteerd betreffende huisvesting, verzorging en ziekten bij de kleine cameliden. Betreffende deze diersoort vindt geen onderwijs plaats in het diergeneeskunde curriculum. Dierenartsen, betrokken bij dierentuinen, dierenweides en bij particulieren moeten en willen worden bijgeschoold om op deskundige wijze te kunnen adviseren, diagnostiek te bedrijven en indien nodig behandelingen te kunnen toepassen. Het algemene deel van het symposium zal worden aangevuld met enkele van de meest voorkomende handelingen aan het dier om deskundig diagnostiek te kunnen bedrijven.

Titel studie: Onderwijs sectio schaap

DEC nummer: 2009.III.01.006

Studenten moeten onder gecontroleerde omstandigheden het uitvoeren van een sectio bij een schaap oefenen. Deze dieren zijn in dit onderwijs niet vervangbaar. Waar vervanging van proefdieren in dit onderwijs mogelijk is, is dit in het verleden al gerealiseerd.

Titel studie: Effects of EGa1-liposomes and uncoupled nanobody (EGa1) on tumor growth, compared to cetuximab

Remming van kanker met tumorbindende nanodeeltjes

DEC nummer: 2009.III.01.007

Achtergrond: De onderzoekers hebben nanodeeltjes gemaakt die tumorcellen binden en hun groei remmen in kweekbakjes. De nanodeeltjes binden niet aan gezonde cellen.

Doel/hypothese: De onderzoekers veronderstellen dat de nanodeeltjes ook in tumordragende muizen aan de tumorcellen binden en de groei van de tumor remmen.

Opzet onderzoek: De nanodeeltjes worden intraveneus ingespoten in tumordragende muizen en het antitumor effect wordt gemeten. Proefdieren zijn in dit type onderzoek noodzakelijk omdat de competitie tussen gezond weefsel en tumorweefsel essentieel is om te bekijken of de tumorbindende nanodeeltjes daadwerkelijk hun doel bereiken en het beoogde effect hebben.

Titel studie: RFA and recruitment of inflammatory (stem) cells

En

Titel studie: RFA and the role of FAS in RFA-induced aggressive tumor phenotype (vervolg1)

Versnelde tumorgroei na een lokale hitte behandeling van leveruitzaaiingen van darmkanker met behulp van radiofrequente ablatie (RFA)

DEC nummer: 2008.III.02.018 en 2008.III.02.018/vervolg1

Voor patiënten met leveruitzaaiingen die niet verwijderd kunnen worden is er een alternatieve behandeling in de vorm van lokale, hittegeïnduceerde tumordoding (Radiofrequente Ablatie, RFA). Een nadeel van deze behandeling is het snel terugkomen van de tumor. De oorzaak van het snelle terugkomen van de tumor wordt in dit project onderzocht. Indien de onderzoekers in staat zijn te achterhalen waarom de tumor snel terugkomt na deze behandeling, kunnen zij een therapie hiertegen ontwikkelen die de prognose van de patiënten kan verbeteren. In een muizenmodel is gebleken dat de tumor rondom het door de RFA gedode weefsel agressiever is en sneller uitgroeit. Het is gebleken dat een laag zuurstofgehalte (hypoxie) en ontsteking (inflammatie) een rol hierin kunnen spelen. In het huidige onderzoek wordt onderzocht of de tumorgroei kan worden geremd door hierin te interveniëren.

Titel studie: Dopaminerge agentia remmen EPC (*Endothel precursor cellen*) mobilisatie en versterken daardoor de werking van cytostatica die EPCs mobiliseren

DEC nummer: 2009.III.01.008

Achtergrond: Toediening van dopaminerge middelen verbetert de werking van bepaalde chemotherapie behandelingen. Mensen met een actief dopamine systeem (schizofrenie patiënten) krijgen minder vaak kanker. Dopamine kan tumorgroei in muizen remmen en toediening ervan in combinatie met chemotherapie geeft een beter effect dan chemotherapie alleen. Sommige soorten chemotherapie verhogen de concentratie van bepaalde beenmergcellen (EPCs) in de circulatie. EPCs kunnen bijdragen aan tumorgroei. Dopamine remt EPCs.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen testen of dat mechanisme bijdraagt aan het versterkte effect wanneer de middelen gecombineerd worden.

Opzet onderzoek: Ze testen eerst in muizen zonder tumoren of het aantal EPCs dat je ziet na chemotherapie geremd wordt door dopamine. Als dat zo is, herhalen ze deze test in muizen met tumoren, en analyseren het effect op tumorgroei. Een dergelijke reactie waarbij het hele lichaam betrokken is kun je alleen testen in een levend proefdier of de mens.

Titel studie: Preklinische onderzoeken voor ontwikkeling gentherapie bij de ziekte van Hurler

DEC nummer: 2009.III.01.008

Achtergrond: De ziekte van Hurler is een lethaal erfelijke aandoening waarvoor nog geen doeltreffende therapie is ontwikkeld. Voor deze patiënten is enzym (IDUA) toediening of een stamceltransplantatie de therapie. Echter de schade aan hersenen en het skelet blijft bestaan.

Doel/hypothese: D.m.v. genetisch corrigeren van autologe hemopoietische stamcellen wordt getracht een effectieve afname van de stapelingsproducten te bewerkstelligen, waardoor orgaanfuncties zich herstellen. Door een hogere IDUA-niveau te krijgen zou de therapie beter aanslaan.

Opzet onderzoek: Voor dit onderzoek zijn 3 strategieën ontwikkeld die verschillende niveaus van enzym productie geven. Door autologe Hurler stamcellen genetisch te corrigeren op deze verschillende manieren wordt onderzocht bij welk enzym niveau de symptomen worden bestreden. Verder wordt de veiligheid van deze behandeling onderzocht op de lange termijn (1,5 jaar).

Titel studie: Studies on Col2-pd2GFP vitamin D deficient mice

De invloed van vitamine D op de lengtegroei van lange beenderen in de groeischijf

DEC nummer: 2008.III.03.024/vervolg1

Achtergrond: De groeischijf bestaat uit kraakbeen en bevat één celtype (de kraakbeencel) in meerdere stadia van ontwikkeling. Lengtegroei wordt door meerdere hormonen georganiseerd o.a. vitamine D, bij schildklierhormoon (PTH) en het bij schildklierachtige hormoon PTHrP.

Doel/hypothese: Uit de literatuur zijn er aanwijzingen dat er een wisselwerking is tussen vitamine D en het PTHrP, echter dit is nooit bewezen. Deze studie heeft als doel om directe aanwijzingen te leveren van de wisselwerking tussen vitamine D en het PTHrP in de groeischijf.

Opzet onderzoek: Muizen die een dieet met of zonder vitamine D gevoerd krijgen, worden vergeleken op bloedwaarden voor calcium, fosfaat, vitamine D en op groeischijven. Dit geeft een in vivo beeld van hoe het systeem werkt. De cellen die uit de groeischijven komen, kunnen gebruikt worden om een celweek op te zetten, zodat er uiteindelijk minder muizen nodig zijn.

Titel studie: Effect van Caveoline-1 knock-out op het vitamine A metabolisme in stellaatcellen: rol in lever regeneratie

De functie van het eiwit Caveoline-1 in het vitamine A metabolisme in de stellaatcel van de lever en zijn rol in leverregeneratie

DEC nummer: 2008.III.01.001

Achtergrond: Het eiwit caveoline-1 is een bouwsteen van structuren op het plasmamembraan van cellen welke betrokken zijn bij de opname van vetachtige stoffen. De stellaatcellen bevatten vitamine A-rijke vetdruppeltjes en spelen een belangrijke rol in het proces van leverregeneratie.

Hypothese: Het eiwit caveoline-1, een bouwsteen van structuren die betrokken zijn bij de opname van vetachtige stoffen in cellen, speelt een belangrijke rol in het vitamine A metabolisme en de formatie van vitamine A-rijke vetdruppeltjes in de stellaatcellen van de lever.

Opzet onderzoek: Bij dit onderzoek zal gebruik gemaakt worden van wildtype en caveoline-1 knock-out muizen om de rol van cav-1 in het vitamine A metabolisme te bestuderen. Proefdieren zijn noodzakelijk daar er geen geschikte stellaat-cel lijn verkrijgbaar is, welke zich gedraagt zoals stellaatcellen in de gezonde lever die een vitamine A opslag capaciteit hebben.

Titel studie: Productie van antiserum tegen App serotype 2 in konijnen

Het produceren van antilichamen tegen Actinobacillus pleuropneumoniae serotype 2 in konijnen

DEC nummer: 2009.III.01.010

Achtergrond: App is een bacterie die longontsteking veroorzaakt bij varkens. Voor diagnostiek bij experimenten, als onderdeel van het onderzoeksprogramma: Overdracht en ziekteverloop van App, is serospecifiek antiserum nodig. De voorraden van dit antiserum zijn uitgeput.

Doel/hypothese: Het produceren van konijnen antilichamen tegen App serotype 2.

Opzet onderzoek: Bij konijnen wordt op dag 1 bloed getapt en de dieren worden subcutaan ingespoten met afgedode App serotype 2 bacteriën plus adjuvans. Na 3 weken wordt deze procedure herhaald. Op dag 35 wordt getest of er voldoende antistoffen in het bloed zitten en wordt de laatste procedure eventueel herhaald. Tot slot wordt het dier geëuthanaseerd, verbloed en wordt de antiserum verzameld.

Titel studie: Gastrine in vivo bioassay d.m.v. het bestuderen van de maagzuur secretie bij de rat

DEC nummer: 2007.III.01.011/vervolg1

Gastrine is een klein eiwitmolecuul dat afgifte van maagzuur bevordert, en ook kan werken als groeifactor die een belangrijke rol speelt bij verschillende soorten tumoren, zoals medullair schildklier kanker (MTC), pancreas- en maagtumoren. Tot nu toe zijn de behandelingsmogelijkheden voor dergelijke tumoren beperkt. Met gastrine antilichamen en/of afgeleide moleculen zou de groei van dit soort tumoren geremd kunnen worden. In experimenteel in vitro onderzoek en in klinische trials met patiënten zijn hiervoor aanwijzingen gevonden (Brett, B. T., et al. Phase II study of anti-gastrin-17 antibodies, raised to G17DT, in advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol, 20: 4225-4231, 2002). Als snelle test om de gastrine-inactiverende effectiviteit van dergelijke antilichamen/moleculen te onderzoeken, zou de gastrine-geïnduceerde maagzuur secretie bestudeerd kunnen worden in ratten, door voor en na gastrine toediening de maagzuurproductie op verschillende tijdstippen te meten. In voorgaande pilotstudies is in samenwerking met de groep van de Experimentele Heelkunde op verschillende manieren geprobeerd om in de rat een reproduceerbare maagzuursecretie na gastrine stimulatie te verkrijgen. Conclusie op dit moment is dat de allereerste methode die de onderzoekers gebruikt hebben tot nu toe de beste resultaten gaf. De daaropvolgende "optimalisaties" hebben helaas geen verbetering opgeleverd. Daarom willen ze nu zien of de procedure zoals die bij de allereerste ratten is gebruikt, gecombineerd met een maagkatheter, optimale resultaten geeft.

Titel studie: Karakterisering van hIAPP transgene muizen en hybriden hiervan met andere transgene of knock-out stammen

DEC nummer: DEC2007.III.01.001/vervolg1

Type 2 diabetes mellitus (ouderdomssuikerziekte) is een chronische ziekte, met verschillende, ernstige complicaties. Het is een van de belangrijkste oorzaken voor hart- en vaatziekten, waar ongeveer 75% van deze patiënten aan overlijdt. De ziekte kan wel worden behandeld, maar (nog) worden niet genezen. Op weefselniveau wordt type 2 diabetes gekenmerkt door eiwitafzettingen in de eilandjes van Langerhans in de alveesklier. De bouwsteen van dit "eilandjesamyloid" is het eiwit IAPP (islet amyloid polypeptide) dat door de eilandjes betacellen (die ook insuline maken) wordt geproduceerd. Vorming van eilandjesamyloid is geassocieerd met dood en verlies van betacellen en het ontstaan van een tekort aan insuline. Eilandjesamyloidose komt voor bij 80-90 % van de patiënten met ouderdomsdiabetes en is dus een gemeenschappelijke diabetogene factor in deze heterogene ziekte. Door de Eilandjesamyloidose te remmen kan de insulineproductie (langer) gehandhaafd worden en progressie van de ziekte, alsmede het optreden van de vele, ernstige complicaties, worden voorkomen of althans uitgesteld. Er zijn reeds vele, verschillende medicamenten voor type 2 diabetes op de markt, maar uiteindelijk moeten vele patiënten toch insuline gaan spuiten.

De onderzoekers bestuderen deze amyloidvorming in transgene muismodellen die het menselijke IAPP maken, teneinde methoden te ontwikkelen om dit ziekteproces te remmen. De ontwikkeling van

een dergelijke nieuwe (anti-amyloid) therapie, die de insuline productie behoudt, zou van enorm belang kunnen zijn om de ontwikkeling en de ernstige complicaties van type 2 diabetes te voorkomen.

Titel studie: The Role of E2F in vascular development

Onderzoek naar het moleculaire mechanisme van nieuwe regulator eiwitten die belangrijk zijn voor bloedvat ontwikkeling

DEC nummer: 2009.III.01.011

Achtergrond: De groei van vaste tumoren is net zoals de natuurlijke embryonale ontwikkeling van zoogdieren afhankelijk van de aanmaak van nieuwe bloedvaten. Een beter begrip van bloedvatontwikkeling in muizenembryo's kan mogelijk leiden tot nieuwe kankergeneesmiddelen.

Doel/hypothese: Het analyseren van bloedvatvorming tijdens de embryonale ontwikkeling van muizen die deficiënt zijn voor bepaalde regulator eiwitten

Opzet onderzoek: Eerder onderzoek heeft aangetoond dat muizen die deze nieuwe regulator eiwitten niet hebben, sterven rond de 10^{de} dag tijdens de embryonale fase door defecten in bloedvaten. In dit onderzoek willen de onderzoekers bekijken hoe deze defecten ontstaan door bloedvatvorming in de placenta, dooierzak en embryo in deze mutante embryo's te bestuderen.

Titel studie: The digestibility of four different hay qualities and the evaluation of four digestibility markers in ponies

De verteerbaarheid van vier verschillende hooikwaliteiten en de evaluatie van vier verteringsmarkers in pony's

DEC nummer: 2009.III.01.012

Achtergrond: Het huidige energie- en eiwitwaarderingsstelsel voor paardenvoeders in Nederland is vooral gebaseerd op gegevens uit literatuur en afgeleide formules van metingen in gecastreerde rammen.

Doel/hypothese: Doel is om dit stelsel met paardspecifieke informatie te actualiseren.

Opzet onderzoek: Het bepalen van de verteringscoëfficiënten (VC) van ruwvoerders (hooi) die gevoerd worden aan paardachtigen in het kader van de actualisering van het energie- en eiwitwaarderingsstelsel voor paardachtigen in Nederland. De pony's krijgen gedurende 4 perioden van 24 dagen 4 verschillende hooikwaliteiten gevoerd. Er wordt mest verzameld om de VC in paarden te kunnen schatten. Daarnaast worden markers toegevoegd aan het rantsoen om deze eerst te valideren. Dergelijke verteringsproeven en validatie van markers dienen bij intacte dieren te worden uitgevoerd.

Titel studie: Karakterisatie van de rol van COMMD1 (Murr1) in fysiologische processen

DEC nummer: 2007.III.09.123/vervolg1

Achtergrond: Koper is een essentieel sporelement voor alle levende organismen, maar zeer giftig boven een bepaalde concentratie. Het belang van koper metabolisme blijkt uit koper gerelateerde ziekte, zoals koper toxicose in Bedlington terriers (koper-stapelings ziekte). Mutatie in COMMD1 leiden tot ontwikkeling van koper toxicose. De uitscheiding van koper uit de lever in de gal is aangedaan bij deze honden. De functie van COMMD1 in dit proces is niet duidelijk.

Opzet onderzoek: De onderzoekers hebben een muismodel gemaakt om de biologische rol van COMMD1 te bestuderen. Muizen waarbij specifiek in de lever COMMD1 expressie ontbreekt zullen in tijd gevolgd worden om zo de rol van COMMD1 in koper homeostase te besturen. De muizen zullen op normaal en hoog koper dieet gezet worden, om zo mogelijk een nog duidelijker beeld te krijgen van de rol van COMMD1 in vivo in dit proces.

Titel studie: Ontwikkeling ex vivo/in vitro knieartrose distractie model

DEC nummer: 2008.III.11.111

Achtergrond: Artrose is een invaliderende gewrichtsaandoening die steeds vaker voorkomt in onze vergrijzende en steeds ouder wordende bevolking. Tot op heden is artrose niet te genezen en zal in veel gevallen leiden tot verminderde kwaliteit van leven en uiteindelijk gewrichtsvervangende operaties (plaatsen van een prothese). Hiermee vormt de ziekte een toenemend sociaal economisch probleem. Zowel biochemische als biomechanische componenten spelen een belangrijke rol in het ontstaan en de progressie van artrose welke tevens belangrijke aangrijpingspunten zijn voor behandeling van de ziekte.

Doel/hypothese: Met behulp van een model waar de onderzoekers de verschillende biomechanische en biochemische componenten in detail kunnen beïnvloeden in een gewricht dat zo goed als mogelijk intact wordt gelaten, kunnen ze mechanisme in het ontstaan en daarmee behandeling van artrose beter bestuderen.

Opzet onderzoek: Het model maakt gebruik van in vivo ontwikkelde artrose in de geitenknie volgens een bestaand model. Modulatie vindt (na euthanasie van de geit) volledig plaats ex vivo/in vitro en vormt daarmee geen belasting meer voor het (proef)dier. Op deze manier worden de voordelen van in vivo diermodellen en in vitro kweeksystemen optimaal geïntegreerd.

Titel studie: Differentiation and characterisation of lateral and medial pain system using evoked potentials

Effecten van aandacht voor en verwachting van pijnprikkels op hersenactiviteit van hersengebieden in de rat, betrokken bij de verwerking van deze prikkels

DEC nummer: 2008.III.11.112

Achtergrond: Bij de mens is aangetoond, dat de verwachting van de mate van pijn door toediening van pijnprikkels de beleving van pijn duidelijk beïnvloedt, waarbij bij verwachting van veel pijn, de pijnervaring sterker is bij dezelfde prikkelsterkte in vergelijking met een verwachting van weinig pijn. Door bij de rat een geluid te koppelen aan een bepaald niveau van onaangenaamheid van toegediende pijnlijke prikkels, wordt bij het horen van die toon een verwachting gewekt van de mate van onaangenaamheid van de daarop volgende pijnprikkels.

Opzet onderzoek: Bij twee groepen ratten zal bij de zelfde toon een verschillende verwachting van de onaangenaamheid van de prikkels opgewekt worden. Daarna zal bij beide groepen een identieke pijnlijke prikkel toegediend worden, waarbij dan door de verwerking van deze prikkel (gemeten als hersenactiviteit) bij de twee verschillende groepen te vergelijken, inzicht verkregen wordt in of en hoe een verschil in verwachting de verwerking van pijnprikkels bij de rat beïnvloedt. De uitkomsten kunnen het denken over pijn bij dieren fundamenteel wijzigen, maar ook praktisch tot verfijning van dierexperimenten leiden, door ongerief beter in te kunnen schatten.

Titel studie: Suppression of tumorcell-growth by inhibiting the mitotic checkpoint
Ontregeling van de celdeling als anti-kanker strategie

DEC nummer: 2007.III.03.040/vervolg2

Achtergrond: Tijdens de celdeling wordt het erfelijk materiaal eerlijk verdeeld over de dochtercellen. Wanneer deze verdeling niet goed verloopt, gaan cellen dood. Resultaten in het laboratorium van deze onderzoeksgroep laten zien dat kankercellen gevoeliger zijn voor het ontregelen van de celdeling dan gezonde cellen.

Doel/hypothese: De hypothese is dat het ontregelen van de celdeling specifiek celdood kan induceren in tumorcellen.

Opzet onderzoek: De onderzoekers willen in een muismodel onderzoeken of tumorcellen, die uitzaaien naar de longen, gedood kunnen worden door in deze tumorcellen de celdeling te ontregelen. In dit geval zijn muizen gekozen als model, omdat tumorvorming in de muis zeer vergelijkbaar is met de mens.

Titel studie: Polymeren voor aflevering van siRNA in een 14c xenograft model

DEC nummer: 2008.III.07.062/vervolg1

Kleine stukjes RNA, siRNA genaamd, zijn in staat om, afhankelijk van de structuur, in principe ieder eiwit specifiek te remmen, waaronder eiwitten die een rol spelen bij tumorgroei. Om werkzaam te zijn, moeten siRNA moleculen in de cellen afgeleverd worden. Intratumorale injectie van siRNA: polymeer complexen resulteert in uitschakeling van EGFR eiwit. Een 14C xenograft tumor wordt behandeld d.m.v. intratumorale injectie van EGFR siRNA: polymeer complexen. Gekeken wordt of de polymeren in staat zijn siRNA af te leveren en het eiwit uit te schakelen. De invloed van de omgeving van de tumor op de complexen kan alleen in proefdieren worden gemodelleerd.

Titel studie: (Combinaties van) siRNA's om angiogenese te remmen

DEC nummer: 2009.III.02.013

Kleine stukjes RNA, siRNA's, kunnen in principe ieder eiwit specifiek remmen. Tumorgroei is afhankelijk van de aanmaak van nieuwe bloedvaten, angiogenese. Omdat bij angiogenese meerdere eiwitten een belangrijke rol spelen, zou siRNA gebruikt kunnen worden in kankertherapie. Het doel van de studie is het remmen van angiogenese rond een tumor met behulp van siRNA's. De onderzoekers verwachten dat het uitschakelen van bepaalde (combinaties van) eiwitten, die nodig zijn in dit proces, bloedvatvorming, en daarmee tumorgroei, kan remmen. In dit onderzoek wordt de mogelijkheid getest om met siRNA's de aanmaak van verschillende eiwitten te remmen en wordt bekeken wat het effect hiervan op angiogenese is. Het proces van bloedvatvorming rond een tumor is complex en omgevingsafhankelijk en kan daarom alleen in proefdieren bekeken worden.

Titel studie: Het door radiofrequente ablatie geïnduceerde immuunrespons bij niercelcarcinoom
De reactie van de afweer op radiofrequente ablatie (RFA) bij nierkanker

DEC nummer: 2007.III.11.144/vervolg2

Achtergrond: Voor nierkankerpatiënten is de ontwikkeling van minder zware behandelmethoden van belang. Een dergelijke nieuwe methode is radiofrequente ablatie (RFA) waarbij tumorweefsel door verhitting vernietigd wordt. Eerder is aangetoond dat hierbij een reactie van de afweer kan optreden.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is het ontwikkelen en verbeteren van RFA van het niercelcarcinoom. In dit onderdeel van de studie willen de onderzoekers de reactie van de afweer op RFA van niertumoren bepalen om zo tot een optimale behandeling en hypothesen voor aanvullende therapie te komen.

Opzet onderzoek: De reactie van de afweer wordt onderzocht door niertumoren bij muizen te behandelen met RFA en hierna op verschillende tijdstippen te bepalen of de hoeveelheid longuitzaaiingen en de groei van secundair geplaaste tumoren vermindert. Omdat tumorcellen worden gegeven en een volledig werkend afweersysteem nodig is, is een diermodel noodzakelijk.

Titel studie: Ontwikkeling van drugs die groei hormoon receptor endocytose beïnvloeden

Ontwikkeling van drugs tegen cachexie door groei hormoon receptor endocytose te remmen om groei hormoon metabolisme te kunnen stimuleren.

DEC nummer: 2009.III.02.014

Het groei hormoon (GH) is essentieel voor postnatale groei en anabole processen. De hoeveelheid GH receptor (GHR) aan de cel bepaalt hoeveel signaal GH kan afgeven. Bij ziekten zoals kanker en aids, is er te weinig GHR aanwezig wat leidt tot cachexie (ernstige vermagering). De GHR stimuleert eiwit aanmaak en leidt tot groei. Cel stress leidt tot versnelde GHR afbraak en eiwit afbraak.

Doel/hypothese: Het doel is om stoffen te vinden die heel specifiek alleen de afbraak van GHR remmen. Op grond van deze stoffen kunnen dan geneesmiddelen worden ontwikkeld tegen cachexie. Opzet onderzoek: Om een geneesmiddel tegen cachexie te ontwikkelen zullen stoffen die specifiek de GHR endocytose in cellen remmen uiteindelijk in een levend wezen getest moeten worden op hun vermogen de activiteit van GHR te vergroten. Muizen worden geïnjecteerd met de drugs en 4 uur later met GH. Na 1 uur wordt het GH effect op genexpressie in de lever bepaald.

Titel studie: Beschrijving elektronenmicroscopische morfologie oviduct na infectie met Mycoplasma synoviae.

DEC nummer: 2008.III.07.069

Achtergrond: Bij leghennen wordt verminderde mineralisatie aan de eischalpunt gevonden. Dit wordt veroorzaakt door infectie met Mycoplasma synoviae. Mycoplasma's zijn ook bekend als veroorzakers van ziekten van het ademhalingsapparaat waarbij beschadiging van trilhaarepitheel een rol speelt.

Bij hennen die typisch afwijkende eieren leggen na de experimentele besmetting met Mycoplasma synoviae wordt het oviduct elektronenmicroscopisch onderzocht op morfologisch waarneembare schade aan het trilhaarepitheel van de eileider als gevolg van de infectie.

Opzet onderzoek: Hennen worden via de luchtpijp besmet waarna infectie van de eileider optreedt. Om de schade aan de eileider te beoordelen moet de hen in productie verkeren. Na toedienen van de Mycoplasma's zal de hen afwijkende eieren leggen als aanwijzing voor infectie van de eileider. Indien dit het geval is zal van de hen de eileiders elektronenmicroscopisch onderzocht.

Titel studie: Mechanismen van Paracetamol en zijn isomeer in het ontstaan van medicijnallergie.

DEC nummer: 2009.III.02.015

Het mogelijk optreden van een medicijnallergie is moeilijk te voorspellen en staat volgens cijfers van FDA-USA bekend als de belangrijkste oorzaak voor het mislukken van nieuw te ontwikkelen medicijnen. Helaas wordt een allergie tegen een bepaalde medicijn als bijwerking vaak pas in een laat stadium van medicijn ontwikkeling ontdekt.

Doel/Hypothese: Middels fundamenteel strategisch onderzoek naar vroege immunologische veranderingen een bijdrage leveren aan het vergroten van de kennis omtrent oorzaak van verschillende allergische aandoeningen die het gevolg zijn van blootstelling aan medicijnen

Opzet onderzoek: Het immuunsysteem bestaat uit een verschillende celtypen en organen die nauw met elkaar samenwerken. Het samenspel tussen deze factoren is nog niet na te bootsen buiten een levend organisme. Muizen zullen worden ingespoten in de poot met paracetamol of zijn isomeer in combinatie met een reporter stof. Na 7 dagen kunnen immunologische parameters worden uitgelezen.

Titel studie: Mechanismen en therapie voor voedselallergie: De rol van DC's en PDL-1, PD1 en PDL-2

DEC nummer: 2008.III.08.083/vervolg2

Voedselallergie treedt vaak op bij kinderen maar ook bij volwassenen. Middels in vitro en in vivo onderzoek in mens en dier wordt getracht mogelijkheden en methoden te vinden om risicofactoren te onderscheiden en nieuwe therapieën te ontwikkelen. Het doel van deze proefdieraanvraag is te kijken welke rol dendritische cellen en PDL-1, PD1 en PDL-2 spelen in een model voor voedselallergie. In deze specifieke aanvraag willen de onderzoekers gaan kijken naar de rol van dendritische cellen en de moleculen PDL-1, PD1 en PDL-2. Recente literatuur suggereert dat deze cellen en moleculen een belangrijke rol spelen in het ontstaan van een allergische reactie.

Titel studie: Effect of WT-Galectin-1 vs Stabilized-Galectin-1 in colitis

Effect van natuurlijk Galectine vs gestabiliseerd Galectine op het verloop van chronische darmontsteking.

DEC nummer: 2009.III.02.016

Achtergrond: Galectines zijn suikerachtige moleculen die in het lichaam geproduceerd worden en waarvan steeds duidelijker wordt dat ze een invloed hebben op het afweersysteem, en daardoor chronische aandoeningen als allergie, en auto-immuunziekten kunnen remmen. Er zijn aanwijzingen dat de stabiele vorm van Galectine-1 effectiever is dan de natuurlijke vorm van Galectine in het genezen van ontstekingsaandoeningen. Dit is met name aangetoond in een proefdiermodel voor diabetes (in het UMCG in Groningen). Eerder is aangetoond dat natuurlijk Galectine-1 ook effectief is in experimentele colitis (in muizen). Het is niet bekend of de gestabiliseerde vorm effectiever is, maar de verwachting is dat dit wel zo is op basis van het feit dat de stabiele vorm langer aanwezig zal zijn. Doel/hypothese: Er is in de afgelopen decennia een toename van chronische darmontstekingen, zoals colitis, waargenomen. De belasting voor patiënten met deze ziekte is aanzienlijk. De hypothese is dat de stabiele vorm van Galectine bij gebruikte doseringen effectiever is in het voorkomen van colitis dan de natuurlijke (niet stabiele) vorm.

Opzet van onderzoek:

Muizen worden onderverdeeld in 5 groepen van 10 dieren per groep. Het experiment gaat uit van een controlegroep (die geen galectine-1 ontvangt) en voor zowel de natuurlijke vorm van Galectin-1 als de stabiele vorm van Galectin-1 een lage en hoge dosis groep. Proefdieren zijn nodig omdat de effectiviteit van potentiële geneesmiddelen op het ziekteproces van colitis niet met alternatieve methoden (in vitro of humaan) te bestuderen is.

Titel studie: Use of GnRH stimulation test in plasma and FSH/kreatinine ratio in urine for difference between ovariectomized and anoestrous bitches

Een stimulatie test in het bloed en een eenmalige urinebepaling om onderscheid te maken tussen teven met en zonder (restant) eierstokken

DEC nummer: 2009.III.02.017

Achtergrond: Door het ontwikkelen van een eenvoudige test wordt het veel gemakkelijker om resistant eierstok weefsel op te sporen. Dit voorkomt vele onnodige heroperaties en effecten die de gezondheid van de teef aantasten zoals baarmoederontsteking, suikerziekte en melkliertumoren.

Doel/hypothese: Het doel is om een gouden standaard te ontwikkelen voor het aantonen van activiteit uit de eierstokken (of delen ervan) nadat de teef een operatie heeft ondergaan waarbij de bedoeling was de eierstokken volledig te verwijderen

Opzet onderzoek: Deze gouden standaard wordt bepaald door gebruik te maken van een bloedonderzoek waarbij een hormoon dat onder normale omstandigheden door de teef zelf wordt gemaakt, wordt ingespoten. Er wordt tevens gekeken of dit onderzoek volledig vervangen zou kunnen worden door een eenmalige bepaling in de urine van de teef.

Titel studie: Niet-Enzymatische Glycering (NEG) in combinatie met belasting van kraakbeen predisponeert voor de ontwikkeling van artrose

DEC nummer: 2007.III.08.110/vervolg1

Artrose (gewrichtsslijtage) komt vaak voor in de bevolking. Leeftijd is de belangrijkste risicofactor voor artrose. Niet-enzymatische glycering (NEG), verbindingen tussen suikers en eiwitten, nemen toe met de leeftijd. In vitro onderzoek heeft aangetoond dat toename van NEG in kraakbeen zorgt voor een stijvere kraakbeenmatrix en daarmee toename van gevoeligheid voor beschadigingen. Daarnaast remt NEG de kraakbeenmatrix om te herstellen. De gedachte is dan ook dat NEG een oorzaak van artrose is. Om dit aan te tonen hebben we een groep van 8 honden kunstmatig verouderd middels injecties met suikers in de knie. Door deze honden intensief te belasten gedurende een periode van 15 weken zou dit tot kraakbeenschade in het knie gewricht moeten leiden vergelijkbaar met artrose.

Titel studie: Intratumoral administration of radioactive HoAcAc microspheres.

Intramurale toediening van een radioactief stof gekoppeld aan een microsfeer ter behandeling van tumoren

DEC nummer: 2008.III.11.110

Leverkanker is nog steeds een moeilijk behandelbare aandoening, die op verschillende manieren wordt behandeld. Locale behandeling van tumoren door middel van intratumorale injectie geeft goede resultaten. Tumoren die hiervoor geschikt zijn, zijn hersen-, nier-, lever- en borsttumoren, welke alle zeer agressief zijn, met een slecht beloop voor de patiënt. Helaas worden de randen en uitlopers van dergelijke tumoren door intratumorale injectie vaak niet afdoende behandeld. Door gebruik te maken van een radioactief element met een dracht van enkele millimeters hopen de onderzoekers dit probleem op te lossen, en een effectieve methode te ontwikkelen voor de eradication van deze tumoren. Om deze radioactieve stoffen op de plaats van werking te houden, worden ze gekoppeld aan een microsfeer (bolletje met een diameter van 10µm). De onderzoekers verwachten dat dit experiment in konijnen zal leiden tot een effectievere manier van behandelen.

Titel studie: Het metastasespectrum van invasief lobulair carcinoom bij de muis; ziekteprogressie en behandeling

Op weg naar een behandeling op maat voor invasief borstkanker

DEC nummer: 2007.III.06.081/vervolg3

Achtergrond: Uitzaaïing bij borstkanker is een belangrijke doodsoorzaak onder vrouwen. Behandeling beperkt zich momenteel tot palliatieve zorg en symptoombestrijding. Deze muismodellen zullen hopelijk bijdragen aan het ontwikkelen van alternatieve therapeutische interventie strategieën.

Doel/hypothese: Het bestuderen van genen die een bijdrage leveren aan uitzaaiend borstkanker door het genereren en bestuderen van conditionele muismodellen die de basis vormen voor studies naar het ontstaan en de progressie van invasief lobulair mammacarcinoom.

Opzet van onderzoek: Weefsel specifieke conditionele muizen bieden de unieke mogelijkheid om tumorsuppressor genen te inactiveren. Zodoende kunnen modelsystemen gecreëerd worden die een grote gelijkenis vertonen met de humane situatie. Dit geeft de onderzoekers de kans om een menselijke vorm van borstkanker nauwgezet te bestuderen in de muis.

Vergadering 25 maart 2009

Titel studie: Safety and performance of the family of Ellansé™ products in an in-vivo comparison study

Veiligheid en effectiviteit van Ellanse-producten in een in vivo studie

DEC nummer: 2009.III.03.020

Achtergrond: De geteste producten worden gebruikt in de urologie (incontinentie), de behandeling van aandoeningen aan de stembanden, in HIV-patiënten (volumizing), bij osteoarthritis (rheuma) en bij plastische chirurgie.

Doel/hypothese: Het doel van de studie is het verkrijgen van informatie aangaande de veiligheid en effectiviteit van de Ellanse product-familie in een in vivo context.

Opzet studie: In de studieopzet worden 10 verschillende producten getest op in totaal 13 konijnen over een totale periode van vier jaar. De producten worden geïnjecteerd onder of in de huid, waarbij verschillende parameters worden gebruikt om een antwoord te verkrijgen op de gestelde onderzoeksvragen.

Titel studie: Prepareren en aanhouden van dieren tbv het maken van transgene ratten dmv de lentivirale injectie techniek

DEC nummer: 2007.III.03.057

De generatie van genetisch gemodificeerde ratten, is van groot belang voor onderzoek naar aandoeningen in mens en dier. In de gebruikte muismodellen (knock-downs) kan een situatie in vivo worden nagebootst die nagenoeg identiek is aan de te onderzoeken aandoening.

Doel van deze aanvraag is genoemde categorieën dieren op voorraad beschikbaar te kunnen houden voor (her)gebruik van de dieren t.b.v. de uitvoering en optimalisering van de lentivirale injectie techniek om transgene ratmodellen te kunnen maken. Voor de bovenstaande techniek is geen in vitro alternatief voorhanden.

Titel studie: Comparison of dynamically calibrated pressure plate to force plate measurements in sound horses at walk and trot

Vergelijken van locomotie parameters, bepaald met behulp van een dynamisch gekalibreerde drukplaat en met een krachtplaat, bij paarden

DEC nummer: 2008.III.07.071/vervolg1

Achtergrond:

Een validatie studie om te bepalen of de metingen van de gekalibreerde drukplaat goed overeen komen met de absolute waarden van de krachtplaat. Wanneer de waarden van beide platen overeenkomen, zou de gekalibreerde drukplaat in de toekomst waardevol kunnen zijn bij onderzoek.

Doel/hypothese: Aantonen dat relevante parameters qua belasting en timing bij niet-kreupele paarden verkregen met de gekalibreerde drukplaat goed overeenkomen met de waarden verkregen met de krachtplaat

Opzet studie: In deze studie worden twee verschillende apparaten, die de belasting van de voorbenen van paarden in stap en draf meten, met elkaar vergeleken. Het is nodig levende paarden voor deze proeven te gebruiken, aangezien het tot op heden nog niet mogelijk is de stap/draf in een computermodel zo nauwkeurig en levensecht te simuleren.

Titel studie: Warmtesupport tijdens anesthesie bij duiven

Ondersteuning van de lichaamstemperatuur tijdens de narcose van vogels

DEC nummer: 2009.III.03.021

Achtergrond: Vogels koelen af tijdens een operatie. Geen enkele systeem is in staat om de hoge temperatuur van vogels (42 C) op peil te houden tijdens een operatie. Het vinden van een nieuw systeem wat hiertoe wel in staat is, komt de zorg voor vogels tijdens operatieve ingrepen ten goede.

Doel/hypothese: De hypothese die getest wordt is dat de lichaamstemperatuur van duiven minder daalt tijdens een narcose gedurende 1 uur bij gebruik van een nieuw ondersteuningssysteem (Hot Dog) in vergelijking tot het op dit moment best gewaardeerde systeem (Bair Hugger).

Opzet van onderzoek: De duiven worden gedurende 1 uur onder anesthesie gehouden waarbij op 2 verschillende manieren een operatieve ingreep gesimuleerd wordt (door alcohol op de operatieplek te sprenkelen). De duiven worden elk 2 maal onder anesthesie gebracht. Elke keer met een ander

warmteondersteuningssysteem. Tijdens alle ingrepen worden de dieren behandeld met dezelfde zorg als elke operatiepatiënt.

Titel studie: Local and Systemic Immunological Reactions to One Lung Ventilation; a pilot study of a porcine model for patients undergoing thoracic esophagectomy

Reactie van het afweersysteem op één-long-beademing; een varkensmodel voor patiënten die een slokdarmoperatie ondergaan

DEC nummer: 2009.III.03.022

Operatieve verwijdering van de slokdarm (via de borstholte) gaat gepaard met een hoog risico op complicaties van de longen. Beademing op één long tijdens de operatie en de afweerreactie die hiermee gepaard gaat speelt een belangrijke rol in het ontstaan hiervan.

Doel/hypothese: Het ontwikkelen van een varkensmodel voor het onderzoeken van de afweerreactie op één-long-beademing. Ervaring opdoen met het toepassen van één-long-beademing bij varkens, daarbij kleine longspoelingen toepassen voor het verkrijgen van longvloeistof. Het meten van afweerstoffen.

Opzet onderzoek: Het varken heeft anatomisch grote overeenkomsten met de mens. Om ervaring te krijgen, alvorens een meer uitgebreide studie op te zetten, wordt een pilotstudie nodig geacht. Hierin kunnen de praktische problemen worden geïdentificeerd en de gehele studiemethode worden geoptimaliseerd.

Titel studie: The effect of carnitine supplementation on equine glucose metabolism and insulin resistance

Het effect van toediening van carnitine op de vetstofwisseling en de insulineresistentie

DEC nummer: 2008.III.06.060

De dodelijke spierziekte 'atypische myopathie' bij paarden is sinds 1939 bekend. De aandoening werd voor het eerst beschreven in Wales. Daarnaast komt de aandoening waarschijnlijk ook voor in Amerika, Canada en Australië. Atypische myopathie treedt met name op bij paarden, die buiten worden gehouden en komt vooral voor bij verslechtering van het weer in de herfst en het voorjaar. De aandoening treft paarden van alle rassen en leeftijden. Momenteel lijkt de spierziekte zich jaarlijks uit te breiden en is nu in al tenminste tien Europese landen bekend. De ziekte kan zeer veel schade aanrichten, zo bezweken in Noord-Duitsland in 1995 binnen een periode van twee weken meer dan honderd paarden aan de door nog onbekende reden veroorzaakte spierziekte. In België en Frankrijk waren er sinds 2002 meerdere uitbraken en Nederland werd in de herfst van 2006 opgeschrikt door een ernstige uitbraak. In de regel sterft 90% van de betrokken paarden aan deze aandoening, vaak binnen 72 uur.

Als resultaat behaald in dit onderzoekstraject kan gemeld worden dat de biochemische oorzaak sinds kort is opgehelderd en blijkt te liggen in een verstoring van de vetverbranding. Als effectieve therapie voor dergelijke patiënten zijn er twee optie's, namelijk ofwel ondersteuning van de vetstofwisseling ofwel bevordering van de koolhydraatstofwisseling. Het doel van onderhavige DEC-aanvraag is te bezien of de toediening van carnitine van belang kan worden geacht met het oog op reductie van het zeer hoge sterfte-percentage van ongeveer 90%. Daartoe is het wenselijk het effect van carnitine supplementatie te bepalen op de glucose stofwisseling bij normale dieren.

Titel studie: The contribution of hypoxia in I/R-accelerated outgrowth of micrometastases

Versnelde tumorgroei na afklemmen van bloedtoevoer van de lever tijdens het verwijderen van darmuitzaaiingen in de lever

DEC nummer: 2007.III.02.030

Tijdens de operatie van patiënten met leveruitzaaiingen wordt regelmatig de bloedtoevoer afgeklemd. Lang afklemmen blijkt de kans op terugkomen van de tumor te verhogen. De oorzaak van het snel terugkomen van de tumor wordt in dit project onderzocht. Indien de onderzoekers in staat zijn te achterhalen waarom de tumor snel terugkomt na deze lang afklemmen, kunnen zij een therapie hiertegen ontwikkelen die de prognose van de patiënten kan verbeteren.

In een muizenmodel is gebleken dat tumor die gelegen is in een afgeklemd leverlob agressiever is en sneller uitgroeit. Het is gebleken dat een laag zuurstofgehalte (hypoxie) en ontsteking (inflammatie) een rol hierin kunnen spelen. In het huidige onderzoek wordt onderzocht of de tumorgroei kan worden geremd door hierin te interveniëren.

Titels studie: Immunisatie ten behoeve van hybridoma's

Immunisatie ten behoeve van het maken van antistoffen tegen menselijke eiwitten

DEC nummer: 2009.III.03.023

Achtergrond: Antilichamen vormen een cruciaal onderdeel van ons immuunsysteem. Antistoffen tegen specifieke menselijke eiwitten kunnen ook in muizen worden opgewekt. Deze antistoffen kunnen vervolgens gebruikt worden om ziekteprocessen (bv infectie, tumor) in de mens beter te beïnvloeden.

Doel/hypothese: Het maken van antistoffen tegen menselijke eiwitten met als doel om ziekten te behandelen en/of te bestuderen.

Opzet onderzoek: De klassieke hybridoma technologie zal gevolgd gaan worden. Hybridoma's worden verkregen door antistof-vormende cellen te immortaliseren. Om antistof-vormende cellen te verkrijgen is immunisatie van muizen nodig met het antigeen waartegen antistoffen gewenst zijn.

Titel studie: Preklinische onderzoeken voor ontwikkeling gentherapie bij de ziekte van Hurler

DEC nummer: 2009.III.01.009/vervolg1

De ziekte van Hurler is een lethaal erfelijke aandoening waarvoor nog geen doeltreffende therapie is ontwikkeld. Voor deze patiënten is enzym (IDUA) toediening of een stamceltransplantatie de therapie echter de schade aan hersenen en het skelet blijft bestaan. D.m.v. genetisch corrigeren van autologe hemopoietische stamcellen wordt getracht een effectieve afname van de stapelingsproducten te bewerkstelligen, waardoor orgaanfuncties zich herstellen. Door een hogere IDUA-niveau te krijgen zou de therapie beter aanslaan. Voor dit onderzoek zijn 3 strategieën ontwikkeld die verschillende niveaus van enzym productie geven. Door autologe Hurler stamcellen genetisch te corrigeren op deze verschillende manieren wordt onderzocht bij welk enzym niveau te symptomen worden bestreden. Verder wordt de veiligheid van deze behandeling onderzocht op de lange termijn (1,5 jaar).

Titel studie: The role of E2f7 and E2f8 in induction of hepatic polyploidy

De rol van transcriptie factoren in de veroudering van levercellen

DEC nummer: 2007.III.02.021/vervolg7

Polyploidie is een algemeen fysiologisch proces dat een aanwijzing is voor veroudering. Onlangs hebben onderzoekers ontdekt dat uitschakeling van bepaalde transcriptiefactoren in levercellen resulteert in verlaagde Polyploidie in vergelijking met wild-type muizen. Het doel van dit onderzoek is het begrijpen van de cellulaire en moleculaire mechanismen van Polyploidie met behulp van celkweek van primaire levercellen afkomstig van wild-type en transcriptiefactor knockout muizen. Met behulp van gekweekte primaire levercellen zullen de onderzoekers de moleculaire en cellulaire mechanismen bestuderen die in relatie staan tot Polyploidie. De huidige, veelgebruikte, levercel-cellijnen zijn afkomstig van levertumoren met een veranderde genexpressie. Deze zijn daarom niet bruikbaar voor onze studie.

Titel studie: Kinematics and kinetics of canine gait

Objectieve bewegingsanalyse van de gezonde hond

DEC nummer: 2009.III.03.024

Achtergrond: Dieren worden vaak gebruikt om het effect te beoordelen van nieuwe behandelingen voor skeletaandoeningen. Door middel van kennis van de kinetiek en de kinematiek wordt op een objectieve wijze het bewegingspatroon in kaart gebracht.

Doel/hypothese: Het maken van een database van uitgangswaarden van gezonde honden voor kinetische (krachtenanalyse) en kinematische (3D bewegingsanalyse) analyses.

Opzet onderzoek: Van 8 Beagles zullen zowel kinetische en kinematische data verzameld worden.

Hiervoor lopen de dieren over een loopband en over de vloer terwijl data verzameld worden.

Proefdieren zijn noodzakelijk, omdat de hier bovengenoemde data alleen van levende, lopende dieren verzameld kunnen worden.

Titel studie: Karakterisatie van de rol van reproductieve hormonen op galzout homeostase

Karakterisatie van stoornissen in de lever waarin de galzouthuishouding verstoord is.

DEC nummer: 2009.III.03.025

Achtergrond: 1 op de 200 zwangere vrouwen ontwikkelt een leveraandoening tijdens de zwangerschap, zwangerschapscholestase, welke kan leiden tot vroeggeboorte of sterfte van de foetus. In het ontstaan van deze ziekte spelen genetische factoren en hoge concentraties vrouwelijke hormonen een rol.

Doel/hypothese: In dit onderzoek bestuderen de onderzoekers in primaire levercellen hoe vrouwelijke hormonen de galzout huishouding in de lever verstoren. Ze denken dat deze hormonen de centrale regulator van de galzouthuishouding, FXR, remt en dat dit de zwangerschapscholestase veroorzaakt.

Opzet onderzoek: Primaire levercellen zullen uit muizen worden geïsoleerd en worden opgekweekt. Vervolgens zullen de levercellen worden behandeld met vrouwelijke hormonen en zal worden gekeken of in deze cellen de galzouthuishouding is verstoord en welke genen/eiwitten hierbij betrokken zijn.

Titel studie: A study on the effects of high NEFAs during negative energy balance on the lipid content and quality of the oocyte

Het effect van hoge concentraties vrije vetzuren in bloed van hoogproductieve melkkoeien op de kwaliteit en vetsamenstelling van de eicel

DEC nummer:2009.III.03.026

Achtergrond: De negatieve energiebalans (NEB) die runderen ondergaan in de periode direct na afkalven heeft een bewezen negatieve uitwerking op de vruchtbaarheid van het rund. Door de NEB worden vetreserves gemobiliseerd, wat resulteert in hoge concentraties van vrije vetzuren in het bloed.

Doel/hypothese: Met dit onderzoek hopen de onderzoekers de effecten van hoge concentraties van vrije vetzuren in het bloed op de kwaliteit en vetsamenstelling van eicellen te achterhalen. Mogelijk kunnen dan in de toekomst de gevolgen van een NEB op de vruchtbaarheid beperkt worden.

Opzet onderzoek: Voor het onderzoek gebruiken de onderzoekers een model waarbij pinken beperkt gevoerd worden om de situatie van een NEB in het rund na te bootsen. Zo kunnen ze in het dier achterhalen wat het effect van een hoge concentratie vrije vetzuren is op de eicelkwaliteit, om te testen of de effecten die ze met eicelkweek gezien hebben ook gelden in het dier.

Titel studie: Role of transcription factors E2F7 and E2F8 in retinal angiogenesis - pilot study

Vorming van nieuwe bloedvaten (angiogenese) in de retina (netvlies)

DEC nummer:2009.III.03.027

Achtergrond: De vorming van nieuwe capillaire bloedvaten (angiogenese) is een essentieel onderdeel van verschillende biologische processen. Voorbeelden hiervan zijn de embryonale ontwikkeling of wondgenezing, maar ook is angiogenese betrokken in ziekten zoals kanker.

Doel/hypothese: Bestuderen van de groei van bloedvaten in de retina onder omstandigheden waarbij moleculen die essentieel zijn voor de cellulaire ontwikkeling en overleving afwezig zijn.

Opzet onderzoek: De vorming van nieuwe bloedvaten in de retina van muizen is een goed omschreven model dat gebruikt wordt om verschillende aspecten in de angiogenese te bestuderen. In de eerste twee weken na de geboorte worden de bloedvaten in de retina gevormd. In deze studie wordt bestudeerd welke factoren nodig zijn voor de angiogenese in de retina.

Titel studie: role of the exocytic pathway in follicle cell development

De rol van de secretieroute in de ontwikkeling van de follikel cellen van Drosophila melanogaster

DEC nummer:2009.III.03.028

Achtergrond: Intracellulair transport is een uitermate nauwkeurig geregeld proces. Dit onderzoek probeert een bijdrage te leveren aan het verhelderen van de wegen door de cel en te determineren welke stoffen van belang zijn om deze processen goed te laten verlopen.

Doel/hypothese: De doelen zijn:

1. Definieren van de moleculaire principes, die ten grondslag liggen aan de communicatie tussen organellen betrokken bij de secretie route
2. Ophelderen van mechanismen, die de verdeling van deze organellen in plaats en tijd bepalen
3. Bepalen welke rol deze organellen hebben bij de ontwikkeling van Drosophila

Opzet van onderzoek:

Met behulp van moleculairbiologische technieken (b.v. RNAi) wordt gekeken of een genproduct invloed uitoefent op de secretieprocessen. Indien dat het geval is, dan is het van groot belang, dat er antilichamen gemaakt kunnen worden tegen dat genproduct, zodat dit hetzij met lichtmicroscopische hetzij met elektronenmicroscopische technieken gevisualiseerd kan worden

Titel studie: Prepareren en aanhouden van dieren tbv maken van GG-muismodellen, cryopreservatie en sanering

DEC nummer: 2007.III.03.058

Achtergrond: De generatie van genetisch gemodificeerde organismen (in dit geval muizen), is van groot belang voor onderzoek naar aandoeningen in mens en dier. In de gebruikte muismodellen (knock-outs, knock-ins of transgenen) kan een situatie in vivo worden nagebootst die nagenoeg identiek is aan de te onderzoeken aandoening. Op deze manier wordt inzicht verkregen in de genetische component verantwoordelijk voor de bestudeerde aandoening.

Doel/hypothese: Doel van deze aanvraag is genoemde categorieën dieren op voorraad beschikbaar te kunnen houden voor (her) gebruik van de dieren t.b.v. de genoemde activiteiten en voor het optimaliseren van technieken. Genoemde activiteiten zijn standaard technieken in het GDL.

Opzet van onderzoek: Geen van bovenstaande technieken (sanering, cryopreservatie en transgenese van de muis) is mogelijk in vitro, noch zijn er alternatieven voorhanden.

Titel studie: Farmacokinetiek en weefselverdeling van liposomaal prednisolonfosfaat, waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen ingesloten en vrijkomen prednisolonfosfaat

De ernst van de bijwerkingen van liposomaal prednisolonfosfaat in kaart brengen

DEC nummer: 2009.III.03.030

Door medicijnen tegen ontstekingshaarden/tumoren in vetblaasjes te verpakken eindigt een groter deel van de medicijnen bij de zieke cellen, waardoor de ziekte beter bestreden wordt en klassieke, ongeriefelijke bijwerkingen worden vermeden. Helaas hopen deze zogenaamde liposomen ook op in gezonde weefsels zoals de lever, milt en nieren. Met behulp van een recent ontwikkelde analyse methode, maken de onderzoekers een inschatting van de gevolgen van deze ophoping. Enkel medicijn wat is vrijgekomen uit de liposomen kan schade aanrichten aan het omliggende weefsel. Daarom is van belang te meten hoeveel medicijn zich nog in de liposomen bevindt en hoeveel reeds is vrijgekomen in het desbetreffende weefsel. De hoeveelheid vrij medicijn dient als een maat voor de eventuele nieuwe bijwerkingen.

Titel studie: Nucleus pulposus prostheses in dogs

Nucleus pulposus prothese in de hond

DEC nummer: 2008.III.12.118

De tussenwervelschijf (TWS) bestaat uit een gelachtige kern, de nucleus pulposus en een vezelige band eromheen, de annulus fibrosus, die de nucleus bij elkaar houdt. Verval van de TWS ontstaat door een eerder opgelopen hernia, waarbij de nucleus door een scheurtje in de annulus eruit geperst wordt, of geleidelijk aan door slijtage. Dit leidt tot rugpijnklachten bij de mens en ook bij de hond. De huidige behandelingen van rugpijnklachten bestaan uit het verwijderen van het dak van het wervelkanaal om ruimte voor het gecompriëerde ruggenmerg te creëren, het verwijderen van de nucleus en/of het aan elkaar vastmaken (fusie) van de wervellichamen met bot elders uit het lichaam. In beide gevallen wordt de hele TWS verwijderd en worden slechts de symptomen bestreden. Helaas hebben deze behandelingen maar deels resultaat en brengen ze veel risico's met zich mee, zoals verval van de naastgelegen TWS en pijn op de plaatsen waar het bot voor de wervelfusie vandaan is gehaald. Het doel van het onderzoek is het vervangen van de vervallen nucleus door een prothese. Deze permanente prothese wordt ingebracht via een kleine incisie in de annulus. Hiermee zullen de risico's van de naastgelegen TWS en de pijn van de 'oude' behandelingen aanzienlijk verminderd worden. Deze techniek zal in eerste instantie voor honden met rugpijn ontwikkeld worden en in tweede instantie zal de hond ook als model voor de mens dienen.

Titel studie: Efficacy of natural mycotoxin binding agents

Onderzoek naar de effectiviteit van mycotoxinen bindende voeradditieven

DEC nummer: 2008.III.01.005

Achtergrond: Mycotoxinen worden door bederfschimmels geproduceerd, en besmetten graan, maïs and gras en producten die hiervan gemaakt worden. Indien dieren besmet voer opnemen, kunnen zij onwel worden (braken bij varkens), huidontstekingen oplopen, hun eetlust verliezen (varkens en runderen) of ernstig ziek worden (kippen). Omdat ondanks een toenemende aandacht voor deze schimmeltoxinen hun voorkomen in veevoeders op dit moment niet vermeden kan worden, moeten maatregelen genomen worden, om de dieren te beschermen.

Doel/hypothese: Een veelbelovende methode is het toevoegen van additieven aan het voer, die de mycotoxinen binden, en zodoende voorkomen dat deze door het lichaam opgenomen worden. Talloze in vitro proeven hebben bevestigd, dat bepaalde kleiproducten, en bestanddelen van de celwand van gist inderdaad mycotoxinen binden, waardoor deze niet meer biologisch actief zijn. De doelstelling van dit onderzoek is het testen van dergelijke producten in voedingsproeven met kuikens, om de in vitro bevindingen te bevestigen.

Opzet studie: Voor deze experimenten worden jonge vleeskuikens gebruikt, omdat deze zeer gevoelig zijn voor de schadelijk effecten van mycotoxinen. De dieren krijgen de beschermende stoffen met het mycotoxine-bevattende voer toegediend. Vervolgens wordt door observatie van de dieren, en door verschillende metingen gecontroleerd of de dieren inderdaad geen nadelige gevolgen van de aanwezigheid van mycotoxinen in het voer meer zullen ondervinden.

Titel studie: Prepareren en aanhouden van dieren tbv het maken van transgene ratten dmv de lentivirale injectie techniek

DEC nummer: 2007.III.03.057

Achtergrond: Het maken van genetisch gemodificeerde ratten, is van groot belang voor onderzoek naar aandoeningen in mens en dier. In de gebruikte muismodellen (knock-downs) kan een situatie in vivo worden nagebootst die nagenoeg identiek is aan de te onderzoeken aandoening.

Doel/hypothese: Doel van deze aanvraag is genoemde categorieën dieren op voorraad beschikbaar te kunnen houden voor (her)gebruik van de dieren t.b.v. de uitvoering en optimalisering van de lentivirale injectie techniek om transgene ratmodellen te kunnen maken.

Opzet studie: In de beschreven aanvraag zullen ratten genetisch worden gemodificeerd, met de bedoeling modellen te genereren voor bestaande aandoeningen in de mens.

Titel studie: Prepareren en aanhouden van dieren tbv maken van GG-muismodellen, cryopreservatie en sanering

DEC nummer: 2007.III.03.058

Achtergrond: Het maken van genetisch gemodificeerde organismen (in dit geval muizen), is van groot belang voor onderzoek naar aandoeningen in mens en dier. In de gebruikte muismodellen (knock-outs, knock-ins of transgenen) kan een situatie in vivo worden nagebootst die nagenoeg identiek is aan de te onderzoeken aandoening. Op deze manier wordt inzicht verkregen in de genetische component verantwoordelijk voor de bestudeerde aandoening.

Doel/hypothese: Doel van deze aanvraag is genoemde categorieën dieren op voorraad beschikbaar te kunnen houden voor (her) gebruik van de dieren t.b.v. de genoemde activiteiten en voor het optimaliseren van technieken. Genoemde activiteiten zijn standaard technieken in het GDL.

Opzet van onderzoek: In het hier beschreven project worden muizen resp. gesaneerd, cryo-gepreserveerd en worden er genetische muismodellen gegenereerd. De hiertoe gebruikte technieken behoren tot het standaard instrumentarium van de afdeling Transgenese te Utrecht.

Titel studie: Pharmacokinetics and therapeutic efficacy studies of formulated carvacrol (metabolites) in B16 melanoma bearing C57Bl/6J mice

Selectief transport voor ontstekingsremmende stof uit oregano (carvacrol) en het therapeutisch effect onderzocht bij tumorgroei.

DEC nummer: 2009.III.03.031 (05/254)

Achtergrond: Een chronische ontsteking is de oorzaak / gaat samen met kanker. Het gebruik van krachtige ontstekingsremmers (corticosteroïden) onderdrukt de tumorgroei bij muizen dan ook sterk. Om de bijwerkingen van deze corticosteroïden te voorkomen wordt gezocht naar gunstiger alternatieven.

Doel/hypothese: Carvacrol zal in zeer kleine bolletjes worden ingesloten en via de bloedbaan worden toegediend aan tumordragende muizen. De bloedspiegel en de absolute hoeveelheid in tumorweefsel wordt bepaald in de tijd, en tevens zal het antitumor effect bekeken worden.

Opzet studie: Successievelijk zullen de volgende stappen worden gezet:

- 1) bereiding van de carvacrol-beladen bolletjes met volledige karakterisering
- 2) testen van de carvacrol-beladen bolletjes bij individuele cellen
- 3) bepalen van de bloedspiegel en weefselaccumulatie bij tumordragende dieren.
- 4) bepalen van het therapeutisch effect bij tumordragende dieren.

Titel studie: Gentherapie voor Hurler in een muizen stamcel transplantatiemodel³³

Stamcel onderzoek naar de ziekte van Hurler.

DEC nummer: 2007.III.04.060

Achtergrond: De ziekte van Hurler is een aangeboren afwijking bij kinderen. Het komt weliswaar weinig voor, maar patiënten worden zonder behandeling niet ouder dan 10 jaar. De ziekte wordt veroorzaakt door een defect aan het enzym dat verantwoordelijk is voor de afbraak van restproducten van de cellen. Op dit moment wordt een deel van de patiënten behandeld met een beenmergtransplantatie (BMT), maar hieraan kleven nog vele nadelen. Met name de skeletafwijkingen verbeteren niet. Mesenchymale stromal cellen (MSC) zijn stamcellen die kunnen differentiëren naar o.a. bot en kraakbeen. Deze cellen kunnen mogelijk een oplossing zijn voor de skeletproblemen.

Doel/hypothese: In een muizenmodel voor Hurler wordt onderzocht of het toedienen van MSC mogelijk in combinatie met een BMT resulteert in afname van het stapelingsproduct in de muis en een verbetering van de skeletafwijkingen.

Opzet studie: In muizen wordt de ziekte bij patiënten nagebootst, inclusief de skeletafwijkingen. De onderzoekers kijken hoe ze de stamcellen het beste kunnen toedienen en wat het effect is op de ziekte op alle orgaanniveaus. De complexe samenhang van de diverse organen is niet te bestuderen zonder het gebruik van een diermodel. Ook zal dit onderzoek inzicht geven in het gebruik van MSC mbt andere botafwijkingen.

Titel studie: in vitro effecten van medicijnen

Effecten van medicijnen op immuunrespons en levensvatbaarheid van verschillende celtypen.

DEC nummer: 2009.III.04.032

Achtergrond: Medicijn geïnduceerde allergieën zijn moeilijk te voorspellen maar vormen wel een groot probleem: 5 tot 20% van de medicijn gebruikers lijdt aan een vorm van medicijnallergie met matige tot zeer ernstige gevolgen. Een van de hypothesen over het ontstaan van deze allergieën is dat als medicijnen celschade veroorzaken, dit zou kunnen leiden tot versterkte immuunresponses. Tevens zouden medicijnen het type immuunrespons kunnen beïnvloeden waardoor een 'verkeerde' reactie op lichaamseigen of andere ongevaarlijke structuren zou kunnen plaatsvinden.

Doel/hypothese: In deze experimenten wordt gekeken naar het effect van medicijnen op immuunparameters van geïsoleerde cellen in vitro. Tevens wordt onderzocht of bepaalde cellen van het immuunsysteem (bijvoorbeeld T helper cellen of antigeen presenterende cellen) gevoeliger zijn voor celschade en celdood geïnduceerd door medicijnen.

Opzet studie: Cellen worden uit de milt en de lever van muizen geïsoleerd en blootgesteld aan medicijnen in kweeksystemen. Deze organen worden gebruikt omdat hier veel verschillende immuuncellen voorkomen. De unieke samenstelling kan niet nagebootst worden met cellijnen. De lever is daarnaast het belangrijkste orgaan voor de omzetting van medicijnen in reactieve metabolieten. Na blootstelling wordt met behulp van chemische en celbiologische methodes het effect op celdood vastgesteld en worden uitgescheiden (immuun) eiwitten geanalyseerd.

Titel studie: Rol van spiereiwitafbraak en metabole regulatie vetmobilisatie in de etiologie van klinische ketose bij melkkoeien en de therapeutische evaluatie van twee behandelmethoden voor deze stofwisselingsziekte

DEC nummer: 2008.III.04.034

Achtergrond: Ketose is een ziekte die bij hoogproductieve melkkoeien regelmatig voorkomt in de praktijk en een negatief effect heeft op de gezondheid en vruchtbaarheid van de koeien. De ziekte wordt veroorzaakt doordat het lichaam van de koe tijdens de negatieve energiebalans, die optreedt aan het begin van de lactatie, meer lichaamsvet afbreekt dan het lichaam adequaat kan verwerken. Het is niet goed bekend welk mechanisme precies ten grondslag ligt aan deze "verstoring" van de vetstofwisseling. Ook is het niet goed wetenschappelijk onderbouwd wat nu de beste behandeling is van koeien met deze ziekte in de praktijk.

Doel/hypothese: Deze studie is opgezet met het doel om de ontstaanswijze van slepende melkziekte (ketose) bij koeien beter te kunnen begrijpen en twee therapieën voor deze ziekte te evalueren en onderbouwen, hetgeen zal bijdragen aan een betere preventie en behandeling van deze ziekte in de praktijk.

Opzet studie: De studie wordt uitgevoerd met 120 koeien in de kliniek van Gezondheidszorg Landbouwhuisdieren, Faculteit Diergeneeskunde. In de periode van vlak voor tot 6 weken na afkalven worden bij de koeien op verschillende tijdstippen stukjes vetweefsel (biopten) en bloedmonsters onderzocht. Koeien die slepende melkziekte ontwikkelen worden ingezet in een klinische trial met 2 praktijkconforme behandelingen. Het onderzoek richt zich op de interactie tussen de diverse lichaamsweefsels (vetweefsel, eiwit, spieren) en het onderzoek kan dus alleen met levende dieren worden onderzocht. Een klinische trial dient daarnaast altijd op dierniveau plaats te vinden met relevante patiënten.

Titel studie: Functie van Stellaatcellen in lever regeneratie en fibrose

DEC nummer: 2008.III.01.011

Achtergrond: Leverontstekingen en de soms daarop volgende lever cirrose zijn veel voorkomende ernstige pathologieën bij de mens, maar ook bij gezelschapsdieren. Stellaatcellen spelen een cruciale rol bij het ontstaan en het verloop van deze leveraandoeningen. Door in te grijpen in het functioneren van de stellaatcellen via de in dit onderzoek te identificeren targets, is het misschien mogelijk het proces van tissue repair in de lever beter te sturen en zo leverontstekingen beter te behandelen.

Doel/hypothese: i) Moleculaire karakterisering van de eiwitten en vetachtige stoffen in de vetdruppels van de lever stellaatcellen, ii) inzicht verkrijgen in de rol van de vetdruppel geassocieerde eiwitten in het regeneratie proces v.d. lever en iii) karakterisering van de moleculaire veranderingen die optreden in de stellaatcellen na activering.

Opzet studie: Dit project beoogt een beter inzicht in dit nog relatief weinig bestudeerde gebied van de rol van het lipide-metabolisme in de activatie van stellaatcellen te verschaffen. Aangezien er geen cellijnen beschikbaar zijn voor de stellaatcel in "rust", de Vit-A geladen cel, gebeurt het onderzoek aan geïsoleerde stellaatcellen afkomstig van dieren

Titel studie: Rol van E2F1 in de ontwikkeling van levertumoren bij tumor suppressor knockout muizen na partiële hepatectomie

De rol van verschillende genen bij de ontwikkeling van levertumoren in de muis

DEC nummer: 2007.III.02.021/vervolg8

Achtergrond: Het ontstaan van levertumoren wordt (mede) bepaald door celcyclus controlerende genen. Een aantal genen is bekend maar niet duidelijk is hoe deze interacteren met andere genen.

Doel/Hypothese: Door in deze vervolgstudie gebruik te maken van een juist gekozen combinatie van genen die uitgeschakeld worden in de lever en het hele dier wordt het ontstaan van levertumoren (zoals gevonden bij uitschakeling van een deel van deze genen) voorkomen.

Opzet studie: Muizen, met een set van uitgeschakelde genen in de lever, worden met een tussenpauze van 10 weken twee maal geopereerd. In de operatie wordt 70% respectievelijk 30% van het levergewicht verwijderd. Wild type nestgenoten worden als controle dieren gebruikt en ondergaan dezelfde procedure. In de tijd worden de dieren gevolgd.

Titel studie: Karakterisatie van humane normale stamcellen en stamcellen in leukemie en multiple myeloom

Een gehumaniseerd muizenmodel voor bestudering van humane normale en abnormale (leukemie) stamcellen.

DEC nummer: 2009.III.05.034

Achtergrond: Stamcellen (SC) zorgen voor een normale bloedcelproductie. Bij patiënten met bloedkanker zijn de SC afwijkend en de bloedaanmaak gestoord. Voor het ontwikkelen van medicijnen is een diermodel voor studie van de eigenschappen van de normale en abnormale SC noodzakelijk.

Doel/hypothese: Voorafgaand onderzoek leverde een methode op om humaan bot te laten groeien onder huid van een muis. Zowel normale bloed SC als leukemie SC hebben contact met het bot nodig om zich te kunnen handhaven en om normale dan wel abnormale witte bloedcellen te kunnen produceren.

Opzet studie: Onder de huid van muizen laten de onderzoekers een stukje menselijk bot groeien waarin stamcellen worden ingespoten die geïsoleerd zijn uit BM van normale of van leukemie- of myeloom patiënten. Alleen door de aanwezigheid van het humane bot kunnen SC overleven en uitgroeien en kunnen de onderzoekers de normale en abnormale bloedcelvorming vanuit patiënten SC onderzoeken.

Titel studie: TSH stimulatietest bij fretten

Onderzoek naar de schildklierfunctie bij fretten

DEC nummer: 2009.III.05.035

Achtergrond: Fretten worden veel gehouden als gezelschapsdier. Er komen echter regelmatig aandoeningen bij deze dieren voor met betrekking tot de endocriene organen. De schildklier is echter minder vaak aangetast. Recentelijk is bij een fret een aandoening vastgesteld. Om de diagnose te bevestigen is echter onderzoek van de functie van de schildklier noodzakelijk. De gevonden waarden dienen vergeleken te kunnen worden met die van normale fretten.

Doel/hypothese: Het doel van dit onderzoek is het vaststellen van de resultaten van het functieonderzoek van de schildklier bij normale fretten zodat deze vergeleken kunnen worden bij een patiënt. Opzet van onderzoek: Bij 6 fretten wordt 2 maal bloed afgenomen. De eerste keer voordat schildklierstimulerend hormoon toegediend wordt, en de tweede keer 6 uur nadat dit hormoon toegediend werd.

Titel studie: Mechanismen en therapie voor voedselallergie: Modulatie van pinda-geïnduceerde anafylaxis

DEC nummer: 2008.III.12.116/vervolg1

Achtergrond: Voedselallergie treedt vaak op bij kinderen, maar ook bij volwassenen. Middels in vitro en in vivo onderzoek in mens en dier wordt getracht mogelijkheden en methoden te vinden om risicofactoren te onderscheiden en nieuwe therapieën te ontwikkelen.

Doel/hypothese: Het doel van deze proefdieraanvraag is te kijken of mest cellen, macrofagen, bloedplaatjes en PAF een rol spelen in pinda geïnduceerde anaphylaxis. Deze aanvraag onderzoekt dit in een klinisch zeer relevant model voor pinda- geïnduceerde anaphylaxis.

Opzet studie: In deze aanvraag willen de onderzoekers gaan kijken naar de rol van mest cellen, macrofagen, bloedplaatjes en platelet activating factor (PAF) in een klinisch relevant model pinda geïnduceerde anaphylaxis. Door muizen itt oraal nu intraperitoneaal pinda extract te geven laten deze muizen klinische symptomen van pinda allergie zien.

Titel studie: Validatie muismodel koemelk-allergie door middel van een ringstudie

DEC nummer: 2009.III.05.036

Achtergrond: Voedselallergie is een serieus gezondheidsprobleem dat net als andere allergische aandoeningen enorm is toegenomen de afgelopen jaren. 2-4% Van de kinderen ontwikkelt koemelk allergie in plaats van de normale opbouw van orale tolerantie (=bescherming) tegen vreemde eiwitten zoals koemelk-eiwitten. Geschikte muismodellen voor o.a. koemelkallergie zullen van belang zijn voor het begrijpen en ophelderen van het mechanisme dat ten grondslag ligt aan het ontstaan, voorkomen en behandelen van koemelk allergie

Doel/hypothese: Validatie van het muismodel met 4 onafhankelijke partners.

Opzet studie: Muizen zullen op 4 verschillende locaties gevoelig gemaakt worden voor twee doseringen koemelk-eiwit. Deze validatie is erg belangrijk voor een vervolgstudie waarin onderzoek wordt gedaan naar de allergische en/of tolerogene eiwitten in koemelk en koemelkproducten.

Titel studie: Mechanismen en therapie voor voedselallergie: De rol van individuele pinda eiwitten

DEC nummer: 2008.III.05.047/vervolg1

Achtergrond: Voedselallergie treedt vaak op bij kinderen maar ook bij volwassenen. Middels in vitro en in vivo onderzoek in mens en dier wordt getracht mogelijkheden en methoden te vinden om risicofactoren te onderscheiden en nieuwe therapieën te ontwikkelen.

Doel/hypothese: Het doel van deze proefdieraanvraag is te kijken welke rol individuele pinda eiwitten spelen in de verschillende stappen in het ontstaan en verergeren van pinda allergie.

Opzet studie: In deze aanvraag willen de onderzoekers gaan kijken naar: 1. Is het mogelijk om muizen te sensibiliseren met gezuiverde pinda allergenen en is er kruisreactiviteit is tussen deze allergenen? 2. Wat is het effect van individuele pinda-eiwitten op het ontstaan van orale tolerantie? 3. Kunnen individuele pinda-eiwitten anaphylaxis veroorzaken?

Titel studie: Gewrichtsschade ten gevolge van herhaalde gewrichtsbloedingen en het effect van het soort bloed-blootstelling (pilot)

DEC nummer: 2009.III.05.037 (oud nr. 00.010)

Achtergrond: Gewrichtsbloedingen ten gevolge van trauma of bij hemofiliepatiënten (stollingstoornis) kan tot ernstige gewrichtsschade leiden en zelfs invaliditeit tot gevolg hebben.

Voorgaand onderzoek toont aan dat injecties met bloed in een hondenknie inderdaad leiden tot schade aan het kraakbeen. Deze schade is echter niet blijvend in tegenstelling tot labaratorium onderzoek. Er lijken meerdere factoren mee te spelen, zoals het feit dat de duur van de blootstelling minder lang is dan in gewrichten van hemofilie patiënten en in de laboratorium onderzoeken.

Bovendien stolt gezond bloed waarschijnlijk in het gewricht, terwijl hemofilie bloed dat niet doet.

Doel/hypothese: Bestuderen of een kortere intensieve blootstelling aan bloed tot meer gewrichtsschade leidt dan een langere milde blootstelling en of er een verschil is tussen het gebruik van stollend vs niet-stollend bloed.

Opzet studie: Om dit aan te tonen willen de onderzoekers hondenknieën injecteren met : A stollend bloed 2x per week gedurende 4 weken (n=3), B stollend bloed 5x per week in week 1 en 4 (n=3) en C niet stollend bloed 5x per week in week 1 en 4. In alle groepen wordt tien weken na de laatste injectie het effect van bloed op gewrichtsschade bepaald. De verwachting is dat er in groep A nauwelijks of geen gewrichtsschade ten gevolge van de bloed injecties te vinden zal zijn. Zowel in groep B als C verwachten de onderzoekers wel gewrichtsschade ten gevolge van de injecties waarbij ze in groep C de meeste schade verwachten.

Titel studie: Quantification of synovial changes, number of synovial mu-opioid receptors and cartilage degradation in equine joints, effects of LPS-induced inflammatory conditions

Veranderingen in het paardengewricht tijdens de acute ontstekingsreactie en de modulatie hiervan door pijnstillers

DEC nummer: 2008.III.10.105/vervolg1

Achtergrond: Bij paarden treedt door blessures of verwondingen nogal eens een acute ontstekingsreactie op in een gewricht. Deze ontstekingsreactie gaat vaak gepaard met pijn en kreupelheid. Verder kunnen op langere termijn blijvende veranderingen in het gewricht optreden als de ontstekingsreactie niet adequaat behandeld wordt en/of onvoldoende tot rust komt. In deze studie wordt, met behulp van een acuut voorbijgaand ontstekingsmodel, onderzocht wat de gevolgen zijn van deze acute ontstekingsreactie voor de lange termijn effecten op o.a. de kraakbeenkwaliteit. Tegelijkertijd wordt gekeken naar het vóórkomen van opiaatreceptoren in het gewricht en de veranderingen in de hoeveelheid van deze receptoren.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is te onderzoeken wat de veranderingen aan de synoviale membraan, het gewrichtskraakbeen en de dichtheid van opiaatreceptoren zijn tijdens het optreden van een acute ontstekingsreactie in het paardengewricht.

Opzet studie: Het onderzoek wordt uitgevoerd m.b.v. shetland ponies, waarbij onder algehele anesthesie materiaal genomen wordt uit de gewrichtsbekleding en gewrichtsvloeistof. Verder wordt de kwaliteit van het gewrichtskraakbeen beoordeeld. Nadat m.b.v. een toxine een acute ontstekingsreactie in het gewricht is geïnduceerd, worden de veranderingen aan gewrichtsvloeistof, gewrichtsbekleding en kraakbeenkwaliteit gemonitord met herhaalde kijkoperaties en gewrichtsvloeistofafnames. De gewrichtsontsteking is tijdelijk en na 24 uur zijn de dieren weer pijnvrij. Ze worden allemaal 2 keer gebruikt, een keer aan het linker been en een keer aan het rechter been, waarbij ze eenmaal behandeld worden met een NSAID.

Titel studie: Co-culturing of bone marrow mononucleated cells and primary chondrocytes to enhance cartilage formation

Samenvoegen van beenmergcellen en kraakbeencellen ter stimulatie van de kraakbeenvorming

DEC nummer: 2009.III.05.038

Achtergrond: Een toenemend aantal jong volwassenen en adolescenten presenteert zich de laatste jaren met knieklachten door een gat in het kraakbeen. Op dit moment is kraakbeentransplantatie de best voorhanden techniek om deze gaten te behandelen. Echter bij deze therapie moet de patiënt twee keer geopereerd worden en is de kwaliteit van het gevormde kraakbeen niet optimaal. Preklinisch werk heeft aangetoond dat een combinatie van beenmerg- en kraakbeencellen stimulerend werkt op de kraakbeenvorming. Deze resultaten funderen de ontwikkeling van een nieuwe kraakbeentherapie waarbij de patiënt maar eenmaal geopereerd hoeft te worden en de kwaliteit van het gevormde kraakbeen beter is.

Doel/hypothese: Deze studie beoogt het aantonen van de in vivo reproduceerbaarheid van de stimulatie van kraakbeenvorming door het combineren van chondrocyten met mononucleaire beenmergcellen.

Opzet studie: Beenmerg en kraakbeen zal worden afgenomen tijdens voorste kruisbandoperaties bij mensen. De geïsoleerde cellen worden, in verschillende verhoudingen, samengevoegd en gezaaid op 2 soorten dragermateriaal om vervolgens subcutaan geïmplanteerd te worden in een naakte muis.

Analyse van de constructen zal gebeuren op kraakbeenspecifieke eiwitten. In vitro is het stimulatorische effect tussen de twee te testen celtypen reeds aangetoond. De translatie naar een klein in vivo proefdiermodel is een noodzakelijke en logische stap in de verdere ontwikkeling van een eenstapschirurgie voor geïsoleerde kraakbeendefecten.

Titel studie: Onderwijsprogramma GDL

Onderwijsprogramma voor medewerkers en stagiaires GDL

DEC nummer: 2008.III.01.012/vervolg1

Achtergrond: In het GDL voeren de interne medewerkers in opdracht van de onderzoekers handelingen aan de proefdieren uit. Tevens worden stagiaires van diverse proefdiergerelateerde opleidingen in relevante praktijkvaardigheden getraind. Ten bate van onderzoekers, experimenten, dieren in experiment, dienen betreffende medewerkers en stagiaires niet alleen bevoegd, maar ook bekwaam, dus adequaat getraind te zijn. Van elke persoon wordt vooraf bepaald wie bij welke diersoort, welke technieken (en hoe vaak) gaat trainen. Van elke medewerker en stagiaire die technieken aanleert c.q. onderhoudt wordt een trainingsrecord bijgehouden. Binnen het GDL loopt

een opleidingsprogramma waarin verschillende routine biotechnische handelingen getraind worden. Hiervoor zijn proefdieren noodzakelijk om zo de bekwaamheid van de deelnemers te vergroten. Er worden bij voorkeur surplusdieren voor dit doel gebruikt. Het opleidingsprogramma is bestemd voor alle interne medewerkers die (bij)scholing wensen en stagiaires die in het kader van hun opleiding getraind moeten worden. Het onderwijs wordt gegeven aan de hand van de in het GDL kwaliteitszorgsysteem ISO 9001, beschreven protocollen voor de individuele handelingen.

Titel studie: Gezondheidsbewaking GDL

Gezondheidsbewaking van knaagdieren GDL

DEC nummer: 2007.III.02.019

Achtergrond: Micro-organismen kunnen de gezondheid en het welzijn van dieren negatief beïnvloeden en/of effect hebben op het verloop en/of de resultaten van dierproeven. Kennis van de microbiologische gezondheidsstatus van dieren in het GDL is daarom essentieel. Proefdieren die zo veel mogelijk zijn gestandaardiseerd dragen bij aan de reproduceerbaarheid van dierproeven. Microbiologische standaardisatie heeft als doel proefdieren af te leveren met een vooraf gedefinieerde microbiologische kwaliteit en kan als hulpmiddel dienen bij de handhaving van deze kwaliteit gedurende de dierproef. Door het microbiologisch screenen van verklikkerdieren krijgt men informatie over de microbiologische achtergrond van de overige in dezelfde unit gehuisveste dieren van dezelfde diersoort. Voor dit doel worden dieren gebruikt welke bij aanvang van het experiment een bekende microbiologische status hebben en een volledig functioneren immuunsysteem bezitten. Het GDL volgt bij de gezondheidsbewaking de richtlijnen van de Europese federatie van proefdierkundige verenigingen (FELASA). In iedere dierkamer wordt een verklikkerdier (met gezelschapsdier) geplaatst van dezelfde diersoort als de overige dieren in de betreffende kamer. Door nu deze dieren in contact te brengen middels verontreinigde bedding en overdracht via de lucht met de overige dieren uit die unit verwacht men dat aanwezige pathogenen zullen worden overgedragen op deze verklikkers. Voor het aantonen van infecties in proefdieren zijn geen andere methoden beschikbaar dan het screenen van dieren.

Titel studie: Farmacokinetische en therapeutische effectiviteitsstudies van verschillende dosissen geneesmiddelbeladen core crosslinked micellen bij B16F10 tumordragende C57Bl/6J muizen

Uitscheidingssnelheid en het therapeutisch effect van geneesmiddelbeladen vetbolletjes onderzocht bij tumordragende muizen

DEC nummer: 2008.III.05.046/vervolg2

Achtergrond: Vaste tumoren worden bestreden met chemotherapeutica die zware bijwerkingen in gezond weefsel veroorzaken. Door het insluiten van chemotherapeutica in vetbolletjes worden de toxische effecten in gezond weefsel voorkomen en wordt de tumorbestrijding verbeterd.

Doel/hypothese: Het doel is de uitscheidingssnelheid van uiteenlopende concentraties geneesmiddelbeladen bolletjes te bestuderen evenals het therapeutische effect van deze bolletjes met daarin diverse klassen van geneesmiddelen.

Opzet studie: Chemotherapeutica zullen in de vetbolletjes worden ingesloten en via de bloedbaan worden toegediend aan tumordragende muizen. Vervolgstappen:

- 1) bepalen van de bloedspiegel en weefselaccumulatie van verschillende hoeveelheden chemotherapeutica-beladen vetbolletjes bij tumordragende dieren.
- 2) bepalen van het therapeutisch effect bij tumordragende dieren.

Titel studie: Physiological, morphological, and molecular biological studies on the endocrine regulation of spermatogenesis in fish

Hormonale regulatie van de zaadcelvorming bij vissen

DEC nummer: 2007.III.05.073

Achtergrond: Aan de basis van de zaadcelvorming staat de spermatogoniale stamcel (SSC). De SSC kan twee typen van celdeling ondergaan, de self-renewal deling waaruit twee nieuwe, onafhankelijke SSCs voortkomen, of een differentiërende deling die twee spermatogonia oplevert, de voorlopercellen van de zaadcellen; bij differentiërende delingen blijven de dochtercellen met elkaar verbonden. Het evenwicht tussen deze twee typen celdelingen wordt nauwkeurig gereguleerd. Te veel self-renewal leidt tot onvruchtbaarheid omdat te weinig differentiërende spermatogonia gevormd worden, de

voorlopercellen van de spermieën; te veel differentiërende delingen leiden ook tot onvruchtbaarheid omdat de voorraad aan SSCs uitgeput raakt.

De SSCs bevinden zich in een specifieke niche. De omstandigheden in de niche bepalen mede of een SSC een self-renewal of een differentiërende deling ondergaat. Er is zeer weinig bekend over de eigenschappen van de niche (bv. welke boodschapperstoffen zijn erin aanwezig en hoe wordt hun productie aangestuurd?). Men gaat ervan uit dat een belangrijke bron voor de signaalstoffen de Sertoli cellen zijn, de enige celtype in de testis die in direct contact staat met de alle kiemcellen, en dus ook met de SSCs. Bovendien kunnen voortplantingshormonen zoals FSH en testosteron, waarvoor de Sertoli cellen maar niet de kiemcellen receptoren tot expressie brengen, het delingsgedrag van de SSCs beïnvloeden. Een deel van het onderzoek richt zich daarom op de effecten van deze hormonen op het SSC delingsgedrag.

Ook twee methodische punten worden bestudeerd. Ten eerste kan bij vissen – i.t.t. zoogdieren – de zaadcelvorming ook in primaire weefselcultuur bestudeerd worden. De onderzoekers hebben recent een testis weefselkweekstelsel voor de zebravis ontwikkeld dat hun in staat stelt een groot deel van het geplande onderzoek in weefselkweek uit te voeren. Verdere verbeteringen aan het stelsel vormen een onderdeel van deze aanvraag. Ten tweede is voor in vivo onderzoek tot nu toe maar één experimenteel stelsel beschikbaar om de stamcelcapaciteit (“stemness”) aan te tonen, het zgn. transplantatiemodel. Hierbij worden SSCs van een (donor) dier op een (experimenteel gelege) testis van een ander dier (recipient) verplaatst. Alleen SSCs zijn vervolgens in staat om de zaadcelvorming (genetisch afkomstig van de donor) in de testis van recipient te laten herstarten.

Transplantatiemodellen zijn (met één uitzondering) alleen bij sommige zoogdier soorten beschikbaar. Een tweede methodisch doel is daarom een dergelijk model bij de zebravis (verder) te ontwikkelen. De verwachte resultaten zijn van belang voor twee velden: basaal onderzoek naar de endocriene regulatie van SSCs, en toegepaste aspecten m.b.t. de inzetbaarheid van resultaten verkregen bij de zebravis voor toepassing in de aquacultuur biotechnologie (vervroegde puberteit [dus vervroegd start van differentiërende delingen van SSCs]). Het laatste aspect speelt voor deze aanvraag een belangrijke rol omdat een groot deel van de financiering van het aangevraagde onderzoek uit deze ‘hoek’ komt. Doel/hypothese: 1. Verdere verbetering van het zebravis testis weefselkweek stelsel; 2. gebruik van dit stelsel voor onderzoek naar a) productie van hormonen/groefactoren door testisweefsel, en b) naar de effecten van deze signaalstoffen op SSCs en verdere stappen van de zaadcelvorming; 3. Verdere ontwikkeling van een SSC transplantatie methode bij de zebravis.

Opzet van onderzoek: ad 1) Plaatsing van volwassen mannetjes gedurende enkele dagen in relatief koud resp. warm water (15°C resp. 35°C) voorafgaand aan testis weefselkweek ter ‘synchronisatie’ van de zaadcelvorming tussen individuen; ad 2) incubatie van zebravis testis weefsel gedurende 1-7 dagen ten einde de effecten van verschillende hormonen/groefactoren op testis morfologie, fysiologie, en genexpressie te evalueren; ad 3) voorbehandeling van recipienten (busulfan) om de endogene spermatogenese te remmen; donor cellen worden verzameld van vasa-eGFP transgene dieren (groene cellen).

Titel studie: The effect of different types of anti-tumor therapy on the release of bone marrow derived progenitor cells and their influence on tumor growth and metastasis formation

Het effect van verschillende anti-tumor behandelingen op het vrijkomen van voorloper vaatwandcellen uit het beenmerg, en hun invloed op tumor groei en uitzaaiing

DEC nummer: 2007.III.10.133/vervolg2

Achtergrond: Patiënten met kanker worden vaak behandeld chemotherapie, om de tumorgroei en uitzaaiing tegen te gaan. Voor een goede toepassing is inzicht in tumorgroei en uitzaaiing nodig. Uit recent onderzoek blijkt dat bij de uitzaaiing van tumoren voorloper vaatwandcellen betrokken zijn afkomstig uit het beenmerg. Daarnaast is gebleken dat bepaalde vormen van chemotherapie het vrijkomen van de voorloper vaatwandcellen stimuleert. Het is nog onduidelijk wat het vrijkomen van deze cellen betekent en of deze cellen bijdragen aan de vorming van uitzaaiingen, maar als dat zo is, dan kan dit verstrekkinge gevolgen hebben voor de behandeling.

Doel/hypothese: De onderzoekers denken dat de voorloper vaatwand cellen die na chemotherapie uit het beenmerg vrijkomen, kunnen leiden tot het ontstaan en uitgroeien van metastasen. In een situatie waar de gunstige effecten van chemotherapie niet aanwezig zijn (zoals bij resistente tumoren), zouden deze negatieve effecten mogelijk kunnen leiden tot meer uitzaaiingen en daarmee een slechtere prognose voor de patiënt.

Opzet studie: De onderzoekers zullen de bevinding dat chemotherapie onder bepaalde omstandigheden kan leiden tot een toename van het aantal uitzaaiingen verder onderzoeken. Ze gebruiken hiervoor 2 modellen. In het eerste model wordt eerst chemotherapie toegediend en daarna tumorcellen. In dit model kunnen ze precies onderzoeken welke cellen verantwoordelijk zijn en hoe ze die cellen kunnen remmen. In het tweede model laten ze een resistente tumor groeien in een muis om de menselijke situatie zo goed mogelijk na te bootsen.

Onderzoek bij muizen is noodzakelijk om meer inzicht te geven in deze processen. Aan de hand van deze resultaten kunnen studies in mensen opgezet worden en zo kan de behandeling verbeterd worden.

Titel studie: The effect of different types of anti-tumor therapy on the release of bone marrow derived progenitor cells and their influence on tumor growth and metastasis formation

Het effect van verschillende anti-tumor behandelingen op het vrijkomen van voorloper vaatwandcellen uit het beenmerg, en hun invloed op tumor groei en uitzaaiing.

DEC nummer: 2007.III.10.133/vervolg1

Achtergrond: Patiënten met kanker worden vaak behandeld chemotherapie, om de tumorgroei en uitzaaiing tegen te gaan. Voor een goede toepassing is inzicht in tumorgroei en uitzaaiing nodig. Uit recent onderzoek blijkt dat bij de uitzaaiing van tumoren voorloper vaatwandcellen betrokken zijn afkomstig uit het beenmerg. Daarnaast is gebleken dat bepaalde vormen van chemotherapie het vrijkomen van de voorloper vaatwandcellen stimuleert. Het is nog onduidelijk wat het vrijkomen van deze cellen betekent en of deze cellen bijdragen aan de vorming van uitzaaiingen, maar als dat zo is, dan kan dit verstrekken gevolgen hebben voor de behandeling.

Doel/hypothese: De onderzoekers denken dat de voorloper vaatwand cellen die na chemotherapie uit het beenmerg vrijkomen, kunnen leiden tot het ontstaan en uitgroeien van metastasen. In een situatie waar de gunstige effecten van chemotherapie niet aanwezig zijn (zoals bij resistente tumoren), zouden deze negatieve effecten mogelijk kunnen leiden tot meer uitzaaiingen en daarmee een slechtere prognose voor de patiënt.

Opzet studie: In deze studie laten de onderzoekers een resistente tumor in een muis groeien, die ze vervolgens behandelen met chemotherapie. De oorspronkelijke tumor zal hierop niet reageren. Ze verwachtten dat de behandelde muizen meer metastasen zullen hebben door de bovengenoemde effecten van de chemotherapie op het beenmerg. De chemotherapie zal dan gecombineerd worden met andere middelen om te proberen dit tegen te gaan.

Onderzoek bij muizen is noodzakelijk om hier meer inzicht in te geven. Het gebruikte model geeft heel goed de situatie weer zoals die in de kliniek voorkomt. Aan de hand van deze resultaten kunnen daardoor studies in mensen opgezet worden en zo kan de behandeling hopelijk verbeterd worden.

Titel studie: Onderzoek naar het verschil tussen in vivo uptake en 'systemische' TEFs voor 7 verschillende dioxineachtige stoffen

Herevaluatie van de huidige risicobeoordeling van dioxine en dioxine-achtige stoffen (zoals PCBs).

DEC nummer: 2009.III.05.039

Achtergrond: De risicobeoordeling van dioxines gebeurt nu op basis van blootstellingsgegevens. Het is echter niet zeker of dit juist is of dat risicoschatting op basis van bloedconcentraties veel nauwkeuriger is. Dit is belangrijk om te weten ivm risicobeoordeling en wetgeving.

Doel/hypothese: Het herevalueren van de huidige risicobeoordeling van dioxines dmv Toxic Equivalent Factors (TEFs).

Opzet studie: Nieuwe TEFs zullen worden bepaald door het meten van interne blootstelling (bloedconcentraties). Ook zullen mogelijk nieuwe biomarkers worden onderzocht. De huidige kennis van interne dioxine blootstelling na orale opname is ontoereikend om een adequate risicobeoordeling mee uit te voeren. Verder kan door nieuwere onderzoekstechnieken wellicht een gevoeliger biomarker voor blootstelling worden gevonden. Met deze gegevens kan een betere risicobeoordeling plaatsvinden ter bescherming van de mens.

Titel studie: The potentially protective role of synthetic FXR agonist 6-ethyl chenodeoxycholic acid in experimental murine pancreatitis

Heeft de stof 6-ethyl chenodeoxycholic acid (6-ECDCA) een beschermende werking bij de ziekte acute alveesklierontsteking in een muismodel van acute alveesklierontsteking?

DEC nummer: 2007.III.09.117/vervolg1

Achtergrond: De acute ontsteking van de alvleesklier is een ziekte die mild tot zeer ernstig kan verlopen. Infectieuze complicaties kunnen de kans op overlijden aan acute alvleesklierontsteking verhogen tot 70%. Deze infecties worden veroorzaakt door "bacteriële translocatie". Dit is een proces waarbij bacteriën die thuishoren in de darm, de darm verlaten om elders in het lichaam infecties te veroorzaken. Galzouten hebben een antibacteriële werking en kunnen dus beschermen tegen dit soort infecties. Dit gebeurt nadat de galzouten zijn opgenomen aan het einde van de dunne darm, waar zij ervoor zorgen dat er genen worden geactiveerd die een antibacteriële werking hebben.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is om te kijken of toedienen van 6-ECDCA zorgt voor een acute alvleesklierontsteking die minder ernstig verloopt. De hypothese is dat toediening van 6-ECDCA zorgt voor minder bacteriële translocatie.

Opzet studie: In dit onderzoek zullen de onderzoekers vier groepen met elkaar vergelijken: een groep controle muizen, die niet ziek worden, een groep controle muizen die alleen 6-ECDCA toegediend krijgt, een groep muizen die acute alvleesklierontsteking krijgt en een groep muizen die zowel acute alvleesklierontsteking als 6-ECDCA krijgt.

Titel studie: Functioneren slokdarmsleuf bij volwassen koeien

DEC nummer: 2009.III.05.040

Achtergrond: Koeien hebben naast een gewone maag ook een aantal zogenaamde voormagen. Normaalgesproken zal het voer eerst in de voormagen worden bewerkt (gefermenteerd), maar vloeistoffen kunnen onder bepaalde omstandigheden via een speciale "goot" meteen naar de gewone maag worden geleid.

Doel/hypothese: Doel van de studie is om na te gaan hoe de vloeistof eruit moet zien om via de genoemde "goot" rechtstreeks in de gewone maag terecht te komen.

Opzet studie: Door gebruik te maken van koeien waarbij voormagen rechtstreeks van buitenaf bereikbaar zijn en stoffen die niet in de voormagen opgenomen worden, kan worden onderzocht welke vloeistoffen via de speciale "goot" in de gewone maag terechtkomen.

Titel studie: De rol van heparan sulfaat proteoglycanen (HSPGs) in de groei van Multipel Myeloom

DEC nummer: 2007.III.03.032/vervolg2

Achtergrond: In recent onderzoek hebben de onderzoekers aangetoond dat heparansulfaten aan het celoppervlak, in het bijzonder syndecan-1, belangrijk zijn voor de overleving van de myeloom kankercellen zowel in de kweekfles als ook in het in vivo muizentumormodel. Door te verhinderen dat heparansulfaat op het celoppervlak wordt aangemaakt, wordt de mogelijkheid van de myeloom kanker cellen om te hechten aan de micro-omgeving in het beenmergstroma beperkt. Hierdoor krijgen de cellen te weinig groeistoffen en overlevingssignalen, waardoor de kanker cellen sterven.

Doel/hypothese: Doel is om aan te tonen dat wanneer voor een langere periode verhinderd wordt dat heparansulfaat op de celmembraan van myeloomcellen wordt aangemaakt dat de myeloomcellen dood zullen gaan en dat de muizen uiteindelijk tumorvrij zullen worden aan het einde van het experiment.

Opzet studie: Muizen worden geïnjecteerd met myeloom cellen. Na uitgroei van de tumoren wordt in de muizen de expressie van heparansulfaat op de myeloom cellen verhinderd. Wekelijks wordt de groei van de tumoren in de muizen gemeten met behulp van een niet-invasieve bioluminescentie meting.

Titel studie: Biodistributie en kinetiek van ijzeroxide nanodeeltjes ingekapseld in polymere micellen in gezonde ratten na i.v. toediening

Biodistributie en kinetiek van ijzeroxide nanodeeltjes ingekapseld in vetbolletjes na i.v. toediening bij gezonde ratten

DEC nummer: 2008.III.08.089

Achtergrond: Ijzeroxide nanodeeltjes worden lokaal toegediend om tumoren te bestrijden. Dit is echter alleen mogelijk in het laatste ziektestadium. Door het insluiten van ijzeroxide in vetbolletjes en intraveneus toe te dienen, zouden patiënten in een eerder stadium behandeld kunnen worden.

Doel/hypothese: Ijzeroxide nanodeeltjes ingekapseld in vetbolletjes is een interessante en

veelbelovende behandelingsmethode voor kanker (en als MRI contrast vloeistof). Inzicht in de biodistributie en kinetiek is hiervoor een vereiste.

IJzeroxide nanodeeltjes zullen in vetbolletjes worden ingesloten en via de bloedbaan worden toegediend aan gezonde ratten. Op 7 tijdstippen zal er bloed worden afgenomen van deze dieren om de circulatie duur te kunnen bepalen. Verder zal er bekeken worden wat de weefselaccumulatie is.

Titel studie: T cell receptor gene therapy of cancer

Ontwikkeling van immunotherapeutische behandelingsmethoden van kanker

DEC nummer: 2008.III.03.021/vervolg1

Achtergrond: "Adoptive transfer" van T-lymfocyten is een veelbelovende behandeling voor verscheidene maligniteiten. Vaak is deze therapie echter niet haalbaar door moeilijkheden in de productie van T-cellen, die gericht zijn tegen het target-antigen van de patiënt. Om een snelle productie van cellen, bruikbaar voor therapeutische doeleinden te faciliteren, kunnen T-cellen geprogrammeerd worden met genen, die coderen voor een antigen-specifieke T-cel receptor (TCR), het molecuul dat een T-cel zijn specificiteit geeft (TCR gentransfer). Hoewel de eerste klinische onderzoeken naar TCR gentherapie haalbaarheid en potentiële activiteit tegen tumoren van deze benadering lieten zien, werd er slechts in enkele patiënten een klinische respons waargenomen. Dit bewijst de noodzaak voor verdere verbetering van deze therapie. Deze benadering van TCR gentransfer biedt aantrekkelijke voordelen, zoals de hoge affiniteit van de gamma-delta TCR en zijn specificiteit voor niet-klasseke tumor antigenen, betrokken bij cel groei en daardoor essentieel voor tumor progressie. In een preklinisch model met gebruik van tumor dragende muizen, kunnen de onderzoekers de verwijdering van tumorcellen en herkenning van normale cellen en weefsels door T-cellen met een gemodificeerde TCR in vivo bestuderen.

Doel/hypothese: Het demonstreren van de therapeutische werking en de veiligheid van T-cellen, hergeprogrammeerd met een gamma-delta TCR, zal een belangrijke bijdrage leveren aan de ontwikkeling van immunotherapeutische protocollen voor de behandeling van kanker, zowel in experimentele als in klinische setting.

Titel studie: The role of E2f7 and E2f8 in partial hepatectomy-induced polyploidy and aging

De rol van transcriptie factoren bij polyploidie in levercellen

DEC nummer: 2007.III.02.021/vervolg9

Achtergrond: Polyploidie (meerkernigheid) is een algemeen fysiologisch proces. In een eerdere studie werd aangetoond dat het specifiek uitschakelen van twee transcriptie genen die een rol spelen in de cel cyclus het ontstaan van deze meerkernigheid voorkomen wordt. Gedeeltelijk verwijderen van de lever in muizen heeft een verhoogde mate van meerkernigheid tot gevolg. Bekend is dat deze, door gedeeltelijk verwijdering van de lever geïnitieerde, meerkernigheid ook celdelingen en verouderingsprocessen in de lever stimuleert.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is om te onderzoeken of de twee transcriptiegenen een rol spelen in de door de operatie geïnduceerde meerkernigheid en veroudering. Hypothese: uitschakelen van twee transcriptie genen zal de door gedeeltelijke hepatectomie geïnduceerde meerkernigheid en veroudering voorkomen. Het doel is om de rol van de twee genen te gaan begrijpen.

Opzet studie: Tussen wild type muizen en muizen met twee uitgeschakelde genen is een significant verschil in meerkernigheid van levercellen aangetoond. Om een gedetailleerd beeld te krijgen van proliferatie, ontwikkeling en veroudering in levercellen van muizen met twee uitgeschakelde genen moet een partiële hepatectomie uitgevoerd worden. Dieren worden op van te voren vastgestelde tijdstippen na de operatie geëuthanaseerd en de lever wordt histologisch, immunologische en moleculair geanalyseerd. Deze studie kan niet met een in vitro testsysteem worden uitgevoerd.

Titel studie: Koepelaanvraag onderwijs varkensgezondheid, Uitbreiding practicum Blok 16.

DEC nummer: 2008.III.04.031

De dieren worden ingezet voor onderwijs aan studenten. Studenten doen lichamelijk niet invasief onderzoek aan de varkens, om zodoende hun vaardigheden te trainen.

Titel studie: Effecten op lipide waarden en mate van atherosclerose van de combinatie-therapie van atorvastatine en de oplosbare voedingsvezel beta-glucan

Effecten van de combinatietherapie van statines en beta-glucan op het cholesterolniveau en mate van atherosclerose in een muismodel.

DEC nummer: 2009.III.03.029

Achtergrond: Een hoog cholesterolniveau draagt bij aan het ontstaan van atherosclerose (vetophoping in de slagaders). Zowel medicijnen (statines) als oplosbare vezels (beta-glucanen) kunnen het cholesterolgehalte verlagen. Het is echter onbekend wat de effecten zijn van een combinatietherapie.

Doel/hypothese: Doel is te achterhalen of het combineren van statines en beta-glucan gunstig werkt in het verlagen van het cholesterol en de mate van atherosclerose of dat de componenten elkaar tegenwerken, doordat beta-glucan aan de statine bindt waardoor de opname en hiermee de werking vermindert.

Opzet studie: LDL receptor deficiënte muizen worden in acht groepen verdeeld die verschillende doseringen statine, al dan niet met beta-glucan, via de voeding toegediend krijgen. Wekelijks wordt het cholesterolniveau bepaald. Na zestien weken wordt de grootte en de ernst van de atherosclerose gemeten. Dit is een invasief proces en kan daarom niet in mensen gemeten worden.

Titel studie: Rol van apoptose in het ontstaan van medicijn allergie.

DEC nummer: 2008.III.08.088

Achtergrond: In deze studie wordt gekeken naar de effecten van dode/beschadigde cellen in een onderhuids blootstellingsmodel voor medicijn allergie. Medicijn allergie is tot op heden moeilijk te voorspellen en staat volgens cijfers van FDA-USA bekend als de belangrijkste oorzaak voor het mislukken van nieuw te ontwikkelen potentiële medicijnen, vaak in een laat stadium (op het moment dat ze in de mens getest worden). 5-20% van patiënten die medicijnen gebruiken lijden aan de een of andere vorm van medicijnallergie.

Doel/hypothese: Celdood/celschade (al dan niet veroorzaakt door een medicijn) kan een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van een immuunreactie. In dit experiment zullen de effecten van celschade door medicijnen worden onderzocht in een lopend model voor chemisch geïnduceerde T cel activatie.

Titel studie: Het metastasespectrum van invasief lobulair carcinoom bij de muis: tumorinterventiestudies door activatie van Epac1

Op weg naar een behandeling op maat voor invasief borstkanker

DEC nummer: 2007.III.06.081

Achtergrond: Uitzaaïing bij borstkanker is een belangrijke doodsoorzaak onder vrouwen. Behandeling beperkt zich momenteel tot palliatieve zorg en symptoombestrijding. Deze muismodellen zullen hopelijk bijdragen tot het ontwikkelen van alternatieve therapeutische interventie strategieën.

Doel/hypothese: Het bestuderen van genen die een bijdrage leveren aan uitzaaiend borstkanker door het genereren en bestuderen van conditionele muismodellen die de basis vormen voor studies naar het ontstaan en de progressie van invasief lobulair mammacarcinoom.

Opzet studie: Gebruik van weefsel specifieke conditionele muizencellen die de unieke mogelijkheid bieden om tumorsuppressor genen te inactiveren. Zodoende kunnen modelsystemen gecreëerd worden die een grote gelijkenis vertonen met de humane situatie. Dit geeft de onderzoekers de kans om een menselijke vorm van borstkanker nauwgezet te bestuderen in de muis.

Titel studie: Mechanismen en therapie voor voedselallergie: AhR liganden

DEC nummer: 2009.III.06.045

Achtergrond: Voedselallergie treedt op bij 5% van de kinderen en bij zo'n 2% van de volwassenen. Er zijn geen therapieën voorhanden en de incidentie van voedselallergie lijkt toe te nemen. Middels in vitro en in vivo onderzoek in mens en dier wordt getracht mogelijkheden en methoden te vinden ter identificatie van: -risicofactoren voor voedselallergie, en van: -profylactische en therapeutische mogelijkheden)

Doel/hypothese: Het proefdieronderzoek wordt gedaan om fundamentele aspecten van het afweersysteem van de darm te bestuderen in relatie tot modulatie van voedselallergische reacties. Dit onderzoek is onmogelijk in de mens of met uitsluitend in vitro methoden uit te voeren.

Uit de literatuur blijkt dat Arylhydrocarbon receptor liganden (bv TCDD) immunologische processen in het lichaam kunnen beïnvloeden. In deze specifieke aanvraag wordt er gekeken of TCDD specifieke cellen van het immuunsysteem kan induceren die de allergische reactie kunnen onderdrukken en wordt geprobeerd om het mechanisme te achterhalen hoe TCDD deze specifieke cellen van het immuunsysteem aanzet.

Opzet studie: Het proefdieronderzoek in muizen wordt gedaan om fundamentele aspecten van het afweersysteem van de darm te bestuderen in relatie tot modulatie van voedselallergische reacties.

Titel studie: Ontwikkeling van levertumoren bij tumor suppressor knockout muizen met geïnduceerde proliferatie van lever stamcellen

De rol van verschillende genen en cellen bij de ontwikkeling van levertumoren in de muis

DEC nummer: 2009.III.06.046

Achtergrond: Het ontstaan van levertumoren wordt (mede) bepaald door cel-cyclus controlerende genen. Een aantal genen en cellen is bekend maar niet duidelijk is hoe deze interacteren met andere genen/cellen.

Doel/Hypothese: Door in deze vervolgstudie gebruik te maken van een set van genen die uitgeschakeld worden in de lever in combinatie met het toedienen van een stamcel bevorderende stof wordt het ontstaan van levertumoren bevorderd en bestudeerd.

Opzet studie: Muizen, met een set van uitgeschakelde genen in de lever, worden gedurende een lange periode gevoerd met DDC-voer om de proliferatie van oval cellen te stimuleren. Wild type nestgenoten worden als controle dieren gebruikt en ondergaan dezelfde procedure. In de tijd worden de dieren gevolgd.

Titel studie: CD95L and TRAIL in death receptor mediated metastasis formation

De invloed van cel dood signalering in de vorming van lever uitzaaiingen van darmkanker

DEC nummer: 2009.III.06.047

Achtergrond: Een toenemend aantal mensen krijgt dikke darmkanker met lever uitzaaiingen. Het zijn met name de uitzaaiingen die de overleving bepalen. Steeds meer wordt duidelijk over de processen in de cel die ten grondslag liggen aan de vorming van darmkanker, het proces van uitzaaien

daarentegen blijft onduidelijk. Onderzoek naar de signaleringsroutes die uitzaaiingen veroorzaken moet leiden tot de ontwikkeling van therapeutica die deze routes remmen en zo de overleving van darmkanker vergroten. Eerder onderzoek heeft laten zien dat in een grote groep darm tumoren met een specifieke genetische verandering (KRAS mutatie), stimulatie van één van de celdood signalerings mechanismen kan leiden tot toegenomen migratie en invasie.

Doel/hypothese: In dit project zal worden onderzocht of stimulatie van dit celdood mechanisme ook invloed heeft op het proces van uitzaaien. Uitzaaien van tumoren wordt in sterke mate bepaald door de omgeving, deze omgevingsfactoren zijn zo complex en uitgebreid dat dit nog niet in een laboratoriumsetting kan worden nagebootst. Hierdoor is het doen van dieronderzoek nog noodzakelijk met betrekking tot uitzaaien.

Opzet studie: Laboratorium onderzoek en later een muizenmodel heeft aangetoond dat stimulatie van een celdood mechanisme verhoogde migratie en invasie tot gevolg heeft bij een specifieke groep darmtumoren. Gezien dit belangrijke processen zijn met betrekking tot uitzaaien willen wij onderzoeken of dit mechanisme ook invloed heeft op het uitzaaien van darmtumoren en of we dit kunnen remmen door interventie van deze signalering.

Titel studie: Routinematige detectie van koeien met subklinische ketose tijdens de melkcontrole (mpr) m.b.v. aceton- en BHBZ analyse in de melk in combinatie met de huidige aanwezige testdaginformatie

DEC nummer: 2009.III.06.048

Achtergrond: Subklinische ketose is een stofwisselingsziekte bij melkkoeien, die doorgaans optreedt vlak na het afkalven. Wanneer een melkveehouder met een zekere regelmaat informatie krijgt over het optreden van deze ziekte op zijn bedrijf, kan hij de voeding en het management van zijn koeien evalueren en aanpassen, om daarmee de situatie op zijn bedrijf te verbeteren. Detectie van koeien met deze ziekte kan routinematig plaatsvinden via de melkproductieregistratie, ook wel melkcontrole genoemd, omdat de ziekte invloed heeft op de samenstelling van de melk.

Doel/hypothese: In deze veldstudie zal worden onderzocht op welke manier de huidige detectie van koeien met deze ziekte kan worden verbeterd. Ontwikkeling van een diagnostisch model voor verbetering van de detectie van koeien met subklinische ketose tijdens de melkcontrole, met nadruk op de toegevoegde waarde van analyse v/e aantal "nieuwe" stoffen in melk in aanvulling op reeds aanwezige informatie. Dit zal worden vergeleken met de huidige "diagnostische test", de vet-eiwitverhouding v/d melk, welke niet heel nauwkeurig is gebleken.

Opzet studie: Tijdens dit onderzoek worden +/- 120 melkveebedrijven eenmalig bezocht, waarbij van alle koeien van 0-60 dagen na het afkalven eenmalig een bloedmonster wordt afgenomen tijdens de melkcontrole (in totaal 1500 koeien). Het bloed wordt afgenomen voor uitvoering de referentietest voor ketose. Vervolgens wordt gekeken hoe zo goed mogelijk met de melkcontrolegegevens kan worden voorspeld welke koeien subklinische ketose hebben (op basis v/d referentietest). Voor dit onderzoek zijn proefdieren nodig, omdat een diagnostisch model gevalideerd moet worden onder praktijkomstandigheden, waarbij bloedafname nodig is voor de referentietest om te bepalen hoe goed het diagnostisch model werkt.

Titel studie: Pressure Algometry in the Dutch Warmblood horse: interrater reliability and the relationship between use and nociception

Pressure Algometry bij de KWPN'er: interbeoordelaarsbetrouwbaarheid en de relatie tussen gebruik en nociceptie

DEC nummer: 2009.III.06.049

Achtergrond: De pressure algometer is een instrument waarmee de mechanisch nociceptieve drempel gemeten kan worden in kg/cm². Pressure Algometry is een objectieve techniek, die nog niet zo lang bij paarden wordt toegepast om het ervaren van pijn beter in kaart te kunnen brengen. Met de pressure algometer wordt de druk op een bepaald punt in bijvoorbeeld een spier of op een botpunt opgevoerd, tot het paard een ontwijkende reactie laat zien. Op dat moment wordt de druk direct gestopt; de waarde die het meetinstrument op dat moment aangeeft, geeft weer wat het paard op die plaats kan verdragen.

Doel/hypothese: Doel van deze studie is om aan te tonen dat meerdere onderzoekers met het meetinstrument dezelfde resultaten bij het paard kunnen behalen; daarnaast is deze studie opgezet

om verschillende groepen gezonde KWPN'ers (net ingereden paarden, recreatiepaarden en (sub)topsport dressuur- en springpaarden) te vergelijken op het gebied van nociceptie.

Opzet studie: In deel I, wordt de herhaalbaarheid van de resultaten door verschillende onderzoekers onderzocht. Hiertoe wordt een groep manegepaarden (paarden uit onderwijspopulatie UKP) op twee achtereenvolgende dagen getest, beide keren door een andere onderzoeker. In deel II, waarin de verschillen groepen paarden (uit het praktijkveld) worden vergeleken, wordt per paard 1 keer een meting van 15 punten verricht. Elk punt wordt drie keer na elkaar getest, omdat gebleken is dat de middelste waarde van deze drie metingen de meest betrouwbare indicatie van de nociceptieve drempel geeft.

Titel studie: Elbow growth and development in young dogs

Onderzoek van de normale ontwikkeling van het ellebooggewricht van de hond en van de elleboog waarin zich spontaan een los processus coronoideus gaat ontwikkelen

DEC nummer: 2009.III.06.050

Achtergrond: Een groot deel van de Labradors lijdt aan een vorm van elleboogdysplasie (het los processus coronoideus= LPC) die kreupelheid en artrose veroorzaakt. Het LPC is een losgeraakt stukje kraakbeen en bot dat binnenin het ellebooggewricht zit, tussen spaakbeen en ellepijp ingeklemd. Moleculair-genetisch onderzoek van honden met en zonder LPC wordt inmiddels op de Universiteit Utrecht uitgevoerd, maar de bevindingen zijn moeilijk te interpreteren zolang de echte oorzaak (etiologie) van het LPC niet bekend is. Met behulp van computertomografie (CT) kan men röntgenologisch plakjes zichtbaar maken, zodat ook in het gewricht gekeken kan worden.

Doel/hypothese: Het doel van dit onderzoek is longitudinaal bij een grotere groep Labradors de normale ontwikkeling van het elleboog bestuderen middels CT-onderzoek en dit vergelijken met elleboogontwikkeling waarbij spontaan een LPC optreedt.

Opzet studie: Alhoewel het een niet-invasief onderzoek betreft is door het intensieve karakter van dit onderzoek (CT-onderzoek eens per 14 dagen onder anesthesie, gedurende de eerste 6 levensmaanden) het ondoenlijk voor eigenaren met hun hond op de Universiteitskliniek te komen om hun hond op het optreden van een LPC te laten controleren. Dit is de reden dat ten minste drie nesten Labradors in hun opgroeiperiode zullen worden vervolgd. Deze nesten zullen of zelf worden gefokt danwel worden gedoneerd door betrokken fokkers die een teef hebben met LPC, in de verwachting dat er enkele pups zullen zijn die het LPC gaan ontwikkelen. Deze CT-beelden zullen worden vergeleken met de normale elleboogontwikkeling.

Vergadering 22 juli 2009

Titel studie: Combinaties van siRNA's om angiogenese te remmen

DEC nummer: 2009.III.07.051

Achtergrond: Kleine stukjes RNA, siRNA's kunnen in principe ieder eiwit specifiek remmen. Tumorgroei is afhankelijk van de aanmaak van nieuwe bloedvaten, angiogenese. Omdat bij angiogenese meerdere eiwitten een belangrijke rol spelen, zou siRNA gebruikt kunnen worden in kankertherapie.

Doel/hypothese: Het doel van de studie is het remmen van angiogenese rond een tumor met behulp van siRNA's. De onderzoekers verwachten dat het uitschakelen van bepaalde (combinaties van) eiwitten, die nodig zijn in dit proces, bloedvatvorming, en daarmee tumorgroei, kan remmen.

Opzet studie: In dit onderzoek wordt de mogelijkheid getest om met siRNA's de aanmaak van verschillende eiwitten te remmen en bekijken de onderzoekers wat het effect hiervan op angiogenese is. Het proces van bloedvatvorming rond een tumor is complex en omgevingsafhankelijk en kan daarom alleen in proefdieren bekeken worden.

Titel studie: Nakomelingschap uit een verhaande hen

DEC nummer: 2009.III.07.052

Achtergrond: Een spontaan verhaande hen werd gevonden in een koppel leghennen. Onderzocht wordt of deze verhaande hen in staat is om nakomelingschap te verwekken. Dit is onwaarschijnlijk: de manlijke lichaamsbouw was niet aanwezig toen hij nog hen was.

Doel/hypothese: Onderzocht wordt of er levensvatbare kuikens door de verhaande hen worden verwekt, en zo ja, of het zaad van de haan zowel haanverwekkende als ook henverwekkende zaadcellen bevat.

Opzet studie: Een spontaan verhaande hen wordt bij leggende hennen geplaatst om deze te treden; de eieren worden bebroed tot kuikens uitkomen: dat zou al heel bijzonder zijn. Van deze kuikens en van de niet-uitgekomen embryo's wordt het geslacht bepaald en dat vertelt iets over de vererving van het geslacht bij een verhaande hen.

Titel studie: Preklinische onderzoeken voor ontwikkeling gentherapie bij de ziekte van Hurler

DEC nummer: 2009.III.07.058

Achtergrond/opzet studie: In het muizenmodel (Hurler muis, IDUA knock-out) voor mucopolysaccharidose type I waarin het alpha-L-iduronidase gen (IDUA) is uitgeschakeld, wordt onderzocht hoe effectief gentherapie kan worden toegepast. Door correctie van autologe hemopoietische stamcellen, wordt onderzocht of de klinische symptomen verminderen. Daarvoor zullen de onderzoekers muizen van verschillende leeftijden gaan behandelen met genetisch gemodificeerde autologe stamcellen of WT syngene controle stamcellen. Ook de veiligheid van de therapie wordt op de lange termijn onderzocht in dit dierenmodel.

Doel/hypothese: Het belang van deze experimenten is dat er duidelijkheid komt mbt de vraag of genetische modificatie en transplantatie van autologe hemopoietische stamcellen bij kinderen met het Hurler syndroom toegepast kan worden om de stapelingsproducten in de weefsels, inclusief in de hersenen en het skelet te doen verminderen.

Het aantal Hurler patienten is niet erg groot. Toch is er grote behoefte aan een vernieuwende therapie, omdat zonder behandeling de ziekte dodelijk verloopt (maximale leeftijd patientjes 5-10 jaar). Als allogene SCT wordt toegepast geeft dit verbetering. De problematiek van de hersenen en het skelet wordt echter niet geheel opgelost en daarmee blijft het een ernstig invaliderende ziekte.

Titel studie: Praktisch onderwijs Anatomie en Fysiologie voor Bachelor Diergeneeskunde

Dec nummer: 2008.III.08.074

Praktisch onderwijs bereidt voor op de reële praktijk van de dierenarts, waarbij een goede oriëntatie van de anatomische ligging van diverse organen in levende en dode dieren essentieel is. Het omgaan met dieren onder diverse omstandigheden (rust, speciale omgevingen en inspanning) laat zien welke fysiologische aanpassingsmogelijkheden de dieren hebben.

Titel studie: Stofwisseling, Blok III-2, Biomedische Wetenschappen

Dec nummer: 2009.III.07.053

Achtergrond: In het dierenrijk en onze Westerse wereld worden dier en mens blootgesteld aan zeer

sterk variërende voedselregimes. In de gekozen proefopzet worden zowel de situatie welke een roofdier vaak ervaart (een langere tijd van voedsel deprivatatie als hij/zij geen prooi vangt) als het diëten van mensen die gewicht willen verliezen ("Atkins-dieet") en het wel bekende "Jo-Jo-effect" bestudeerd. De 3e-jaars studenten BioMedische Wetenschappen leren zo niet alleen handvaardigheden in biochemische analyse-technieken maar met name ook hoe je een wetenschappelijk experiment opzet, uitvoert en om onbekende aanpassingen van het metabolisme aan de verschillende voedselregimes te interpreteren.

Opzet onderwijsonderdeel: In dit onderzoek zullen dieren aan verschillende voedsel-regimes worden onderworpen aan het welk bekende "Atkins-dieet" (eiwit- en vetrijk en koolhydraat arm) en het "Jo-Jo-effect" (veroorzaakt doordat mensen na een periode van diëten vaak weer in hun oude gewoontes terugvallen) te bestuderen. De studenten zullen tijdens het practicum worden geconfronteerd met de ethische aspecten van het doen van een dierproef en worden ze zich bewust van de waarde van de verzamelde lever- en bloedmonsters. Aan de hand van het meten van enzymactiviteiten in de lever (een belangrijk orgaan in koolhydraat-, vet- en eiwitstofwisseling), hormoonspiegels en diverse metabolieten in het bloed kunnen de metabole aanpassingen worden bestudeerd.

Titel studie: Stollingsstimulerende lap op een maag-slokdarm verbinding in een rat model
DEC nummer: 2009.III.07.055

Achtergrond: De behandeling van vroeg stadium slokdarm kanker is de operatieve verwijdering eventueel aangevuld met chemo- en/of radiotherapie. Bij deze operatie wordt de slokdarm verwijderd en wordt van de resterende maag een nieuwe slokdarm gemaakt (buismaag). De buismaag wordt vervolgens aan de resterende slokdarm in de hals vastgehecht. Hiermee kan de patiënt na herstel weer normaal eten.

Lekkage van de verbinding tussen buismaag en slokdarm in de hals is een gevreesde complicatie na de operatie. Deze naadlekkage geeft een verhoogd risico op postoperatieve sterfte.

Het gebruik van een stollingstimulerende lap over de verbinding zou het aantal lekkages kunnen verminderen door de verbinding te versterken.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is om te onderzoeken of het gebruik van een stollingstimulerende lap een verbinding tussen maag en slokdarm versterkt en de genezing hiervan stimuleert in een rat model.

Opzet studie: Door de complexiteit van de geplande procedure is een dier dat groot genoeg is om rond de slokdarm te manoeuvreren wenselijk. Rat-modellen zijn eerder gebruikt in verschillende studies om darm procedures te simuleren waaronder slokdarm verbindingen. De ratten zullen in twee groepen worden verdeeld; controlegroep (zonder stollingsstimulerende lap) en interventiegroep (met stollingsstimulerende lap). Beide groepen zullen in subgroepen worden verdeeld per tijdstip (dag 0,3,5,7,14). Elke subgroep zal uit 7 ratten bestaan. De slokdarm-maagverbindingen zullen bij alle ratten worden gemaakt en de breekkracht en mate van genezing van de verbindingen zullen onderzocht worden.

Titel studie: Echografie abdomen kat; beginnerscursus
DEC nummer: 2009.III.07.060

Achtergrond: Het Feline Symposium is een symposium over katten georganiseerd door studenten voor dierenartsen. De echografie cursus is kortdurende cursus van 2 uur voor 20 dierenartsen wat vooraf wordt gegaan aan het algemene programma.

Leerdoel: Het leren maken en interpreteren van echobeelden bij katten. Het interpreteren van beelden gaat beter wanneer er juiste echobeelden gemaakt worden. In deze cursus worden de dierenartsen bijgestaan door een specialist van de universiteit om dit te verwezenlijken.

Doelgroep: De eerstelijns praktiserende dierenarts in Nederland, die zijn of haar kennis wil uitbreiden om met behulp van diagnostische beeldvorming patiënten efficiënter te kunnen opwerken.

De cursus is een 2 uur durende mini-wetlab, waarvan er eerst een introductie wordt gegeven zonder gebruik van proefdieren. De katten zullen vervolgens 60 minuten worden geëchoed via de buik, waarbij de nadruk wordt gelegd op het aantonen van specifieke aandoeningen bij de kat. Er zullen 5 echo-apparaten aanwezig zijn op de cursus, waarbij 4 dierenartsen per apparaat kunnen werken. Deze vier dierenartsen zullen samen echobeelden maken, en per groep is er één kat beschikbaar. De katten zijn noodzakelijk voor het onderwijs van deze cursus omdat het van essentieel belang is om als

dierenarts te leren hoe de juiste beelden moeten worden gemaakt, want hierbij valt of staat de juiste interpretatie van de diagnostiek van een patiënt in de praktijk.

Titel studie: Gecombineerde aanvraag voor onderwijs binnen ons Dept. voor BaMa-Curriculum 2001, BMW en Univ. College, DEC nummer: 2007.III.08.114

Het gaat om practica waarbij gebruik wordt gemaakt van bloed en pensvloeistof, die door medewerkers van de faculteit worden verzameld. Er is geen contact tussen de studenten en de dieren.

Titel studie: Intraveneuze injectie in muizen

DEC nummer: 2009.III.07.057

In een belangrijk deel van het experimenteel onderzoek wordt intraveneus injecteren toegepast. Binnen een aantal vakgroepeb zijn er een aantal AIO's die veel dierexperimenten uitvoeren, maar nog geen ervaring hebben met intraveneus injecteren. Dit onderwijsonderdeel is er opgericht deze personen intraveneus injecteren te leren.

Titel studie: Effect van immobilisatie op de uitbreiding en genezing van gestandaardiseerde peesletsels

DEC nummer: 2009.III.07.054

Achtergrond: Peesblessures bij het paard zijn een veel voorkomende en lastig te behandelen aandoening. Bij spontane genezing is vaak sprake van littekenvorming, waarbij het oorspronkelijke peesweefsel wordt vervangen door, functioneel minderwaardig, bindweefsel. Peesblessures vormen hierdoor vaak het voortijdig einde van de sportieve carrière van zowel paarden als humane atleten. Peesblessures breiden zich ook vaak uit nadat het letsel ontstaan is. De mogelijkheid tot genezing en de prognose voor herstel hangen sterk af van de grootte van de laesie. Deze studie bestudeert de mogelijkheid van immobilisatie om de uitbreiding van het letsel te beperken en daarmee het uiteindelijke herstel te verbeteren.

Doel/hypothese: Dit onderzoek evalueert of immobilisatie van het been de welbekende klinische uitbreiding van peesletsels na het ontstaan kan beperken of voorkomen. Daarmee wordt ook onderzocht of de genezing beter is na immobilisatie van een peesblessure.

Opzet studie: Eerder onderzoek op kadavermateriaal heeft laten zien dat uitbreiding van peesletsels mogelijk beperkt kan worden met immobilisatie. Ander onderzoek heeft aangetoond dat een recent ontwikkeld peesletsel model goed gebruikt kan worden om het klinische effect van een behandeling op peesherstel te bestuderen. Het is de bedoeling om de mogelijke positieve effecten van immobilisatie te testen in dit gestandaardiseerde en gevalideerde peesletselmodel. Hiervoor zal bij 6 paarden operatief een peesletsel geïnduceerd worden in de oppervlakkige buiger van beide voorbenen. Eén been wordt vervolgens in een gipsverband gezet. Zowel uitbreiding als herstel worden gevolgd gedurende de studie.

Titel studie: Het ontwikkelen van een gehumaniseerd muizenmodel voor de ziekte van Kahler.

DEC nummer: 2009.III.07.056

Achtergrond: Tot op heden is de ziekte van Kahler (multiple myeloma; MM) een ongeneeslijke ziekte. Doordat MM vaak op oudere leeftijd ontstaat, neemt de incidentie met een toenemende vergrijzing toe. Een stamceltransplantatie biedt kans op genezing maar kan boven 55-60 jaar, vanwege de bijwerkingen niet meer worden toegepast. Daarom zijn nieuwe behandelmethoden met antilichamen of chemotherapie van belang. Een goed diermodel is daarbij essentieel. Geschikte modellen voor het bestuderen van primair MM materiaal in een humane setting zijn niet beschreven. Een dergelijk model biedt de mogelijkheid om tot een betere extrapolatie van de bevindingen in de "muis" naar de mens te komen.

Doel/hypothese: Doel van deze studie is om een muizen model te ontwikkelen waarin 1] de biologie van de ziekte van Kahler bestudeerd kan worden en 2] om vervolgens de effectiviteit en het werkingsmechanisme van een antitumor behandeling met een monoklonaal antilichaam tegen CD38, in het gehumaniseerd muizenmodel voor de ziekte van Kahler, te bestuderen.

Opzet studie: Tot op heden is de ziekte van Kahler een ongeneeslijke ziekte. Door het "humaniseren" van een bestaands muizentumormodel zijn de onderzoekers in staat meer inzicht te krijgen in de biologie van de ziekte van Kahler (multiple myeloma; MM). Dit wordt gerealiseerd door het inspuiten/implanteren van humane stamcellen in muizen. Daardoor kunnen vanuit de humane

stamcellen alle typen humane bloedcellen worden gevormd, waardoor de muis een gedeeltelijk humaan immuunsysteem ontwikkeld. Op deze manier kan er in de implantaten een humane beenmerg omgeving worden gevormd. De effecten van bijvoorbeeld experimentele behandeling met monoklonale antilichamen zoals antiCD38 zullen in deze muizen veel beter kunnen worden onderzocht.

Titel studie: Het effect van prebiotica tijdens de zwangerschap

DEC nummer: 2009.III.07.059

Achtergrond: Van prebiotica (onverteerbare vezels) is bekend dat zij het immuunsysteem gunstig beïnvloeden, waarbij ze resistentie tegen bacteriële en virale infecties kunnen vergroten. Dit uit zich bijvoorbeeld in een verbeterde vaccinatierespons, iets wat vooral in jonge kinderen, in welke het immuunsysteem nog niet volledig ontwikkeld is, een gunstig effect is.

Doel/hypothese: In deze studie wordt onderzocht of de effecten van prebiotica die in niet-zwangeren zijn gevonden ook optreden tijdens de zwangerschap. Verder wordt uitgezocht of deze gunstige effecten ook optreden in de nakomelingen

Opzet studie: Tijdens de zwangerschap vinden er complexe veranderingen plaats in het immuun systeem, hierbij zijn verschillende celtypes en meerdere organen betrokken. Voor het bestuderen van dergelijk complexe immunologische veranderingen zijn nog geen alternatieven ontwikkeld, omdat er een interactie tussen meerdere systemen bekeken moet worden. Dit maakt het gebruik van proefdieren noodzakelijk. Om te onderzoeken of prebiotica ook een gunstig effect hebben tijdens de zwangerschap, willen de onderzoekers zwangere muizen verschillende diëten met prebiotica geven en kijken of er immunologische veranderingen optreden, zowel in de moederhuis als in haar nakomelingen.

Titel studie: Immuno-therapie voor voedselallergie: mogelijkheden van gecomplexeerde pinda eiwitten

DEC nummer: 2009.III.07.061

Achtergrond: Voedselallergie treedt vaak op bij kinderen, maar ook bij volwassenen. Middels in vitro en in vivo onderzoek in mens en dier wordt getracht mogelijkheden en methoden te vinden om risicofactoren te onderscheiden en nieuwe therapieën te ontwikkelen.

Doel/hypothese: Het doel van deze proefdieraanvraag is te kijken of gecomplexeerde pinda eiwitten een mogelijkheid kunnen bieden voor immuno-therapie van voedselallergie.

Opzet studie: In deze aanvraag willen de onderzoekers gaan kijken of de gemodificeerde eiwitten ook tot verminderde sensitisatie voor pinda geven of blootstelling aan gemodificeerde eiwitten tot meer tolerantie tegen pinda resulteert (profylaxe) en of er een mogelijkheid van immunotherapie met deze eiwitten in dit model is.

Titel studie: Koepelaanvraag Departement Dier in Wetenschap en Maatschappij,
DEC nummer: 2009.III.08.063

Leerdoel: Het leren hanteren en observeren van kleine proefdieren.

Titel studie: Ontwikkeling van konijnen sera tegen Lama zware keten antilichaam fragmenten.
DEC nummer: 2009.III.08.064 (was: 2007.III.03.12/v3)

Achtergrond: Lama zware keten antilichaam fragmenten (VHHs) zijn net zo geschikt voor imaging doeleinden als conventionele antilichamen. Bij het gebruik van goede secondaire anti-Lama VHH antistoffen, zullen de reeds geselecteerde VHHs optimaal gebruikt worden in microscopisch studies. Doel/hypothese: Konijnen sera worden opgewekt tegen Lama antilichamen en fragmenten daarvan. Serum met de meeste affiniteit en specificiteit voor VHHs zal gebruikt worden als secondaire antilichaam in microscopisch studies.

Opzet studie: Konijnen (twee per immunisatie) worden geïmmuniseerd met Lama antilichamen en fragmenten daarvan volgens de standaard immunisatie protocollen. Van de konijnen met een goed immuunrespons wordt plasma/serum gewonnen dat als bron van anti-Lama antilichamen gebruikt zal worden.

Titel studie: Mechanismen van voedselallergie: AhR liganden
DEC nummer: 2009.III.08.065 (was: 2007.III.12148)

Achtergrond: Voedselallergie treedt op bij 5% van de kinderen en bij zo'n 2% van de volwassenen. Er zijn geen therapieën voorhanden en de incidentie van voedselallergie lijkt toe te nemen. Middels in vitro en in vivo onderzoek in mens en dier wordt getracht mogelijkheden en methoden te vinden ter identificatie van: -risicofactoren voor voedselallergie, en van: -profylactische en therapeutische mogelijkheden.

Doel/hypothese: Het proefdieronderzoek wordt gedaan om fundamentele aspecten van het afweersysteem van de darm te bestuderen in relatie tot modulatie van voedselallergische reacties. Dit onderzoek is onmogelijk in de mens of met uitsluitend in vitro methoden.

Uit de literatuur blijkt dat stoffen die aan de arylhydrocarbon receptor binden (bv dioxine) immunologische processen in het lichaam kunnen beïnvloeden. In deze specifieke aanvraag wordt er onderzocht hoe en waarom sommige AhR liganden wel en andere AhR liganden niet zorgen voor onderdrukking van een pinda-allergische reactie.

Opzet studie: In dit onderzoek zullen muizen allergisch worden gemaakt voor pinda en zullen zij tegelijkertijd worden blootgesteld aan verschillende stoffen die aan de AhR binden. Onderzocht zal worden wat het effect is van deze stoffen op de pinda-allergische reactie en ook zal er gekeken worden wat het effect is van deze stoffen op bepaalde cellen van het immuunsysteem. Verder zal er gekeken worden naar de giftigheid van deze stoffen en of deze stoffen zorgen voor een verschillende pinda-allergische reactie in mannelijke en vrouwelijke dieren. Op deze manier hopen de onderzoekers meer te weten te komen over het mechanisme waarmee deze stoffen hun effect uitoefenen op het immuunsysteem via de AhR.

Titel studie: Mechanismen van voedselallergie: AhR liganden op dendritische cellen
DEC nummer: 2009.III.08.066 (was: 2007.III.12148)

Achtergrond: Voedselallergie treedt op bij 5% van de kinderen en bij zo'n 2% van de volwassenen. Er zijn geen therapieën voorhanden en de incidentie van voedselallergie lijkt toe te nemen. Middels in vitro en in vivo onderzoek in mens en dier wordt getracht mogelijkheden en methoden te vinden ter identificatie van: -risicofactoren voor voedselallergie, en van: -profylactische en therapeutische mogelijkheden)

Doel/hypothese: Het proefdieronderzoek wordt gedaan om fundamentele aspecten van het afweersysteem van de darm te bestuderen in relatie tot modulatie van voedselallergische reacties. Dit onderzoek is onmogelijk in de mens of met uitsluitend in vitro methoden.

Uit de literatuur blijkt dat stoffen (bv dioxine) immunologische processen kunnen beïnvloeden via een bepaald eiwit, namelijk de aryl hydrocarbon receptor (AhR). In deze aanvraag wordt gekeken naar het effect van verschillende stoffen (die binden aan de AhR) op een bepaald soort cellen van het

immuunsysteem, namelijk dendritische cellen (DCs). De verwachting is dat er een effect gezien wordt op deze DCs.

Opzet studie: Het gebruik van muizen als donoren van DCs is nodig om de fundamentele aspecten van het afweersysteem van de darm te bestuderen in relatie tot modulatie van voedselallergische reacties. DCs zullen worden geïsoleerd uit het beenmerg en in een reageerbuis worden blootgesteld aan verschillende stoffen die bekend zijn te binden aan de AhR. Vervolgens zal het effect van deze stoffen op DCs worden onderzocht met bepaalde technieken (o.a. Real-Time PCR en Fluorescence Activated Cell Sorting).

Titel studie: DGM/RB IG 09-060

DEC nummer: 2009.III.08.067

Achtergrond: Hemofilie is een erfelijke bloedstollingsziekte veroorzaakt door een tekort aan stollingsfactor VIII (Hemofilie A), of stollingsfactor IX (Hemofilie B). Vanwege het tekort aan één van deze stollingsfactoren hebben hemofilie patiënten intravasculair een verminderd vermogen tot trombine vorming. Dit resulteert in een verstoorde bloedstollingscascade en verlengde bloedingstijden. Dit maakt hemofilie patiënten vatbaarder voor spontane bloedingen. Hemofilie patiënten krijgen frequent spontane en trauma-geïnduceerde bloedingen in de gewrichten. Dit resulteert in hemofilie arthropathie. Vanwege het ontbreken van goede preventieve en curatieve behandelingen kunnen gewrichtsbloedingen bij hemofilie patiënten leiden tot ernstige gewrichtsschade en verminderde kwaliteit van leven en invaliditeit. Uiteindelijk zijn gewrichtsvervangende chirurgische interventies de enige oplossing voor patiënten. Deze procedures worden bemoeilijkt door de verminderde bloedstolling en zijn bovendien erg kostbaar.

Doel/hypothese: Verschillende studies van deze groep hebben aangetoond dat blootstelling aan bloed van zowel dierlijk als humaan synoviaal weefsel en gewrichtskraakbeen resulteert in blijvende schade. Tot op heden is het echter onbekend hoe de stolling intra-articulair bij hemofilie patiënten verloopt, en waarom juist gewrichtsbloedingen zo vaak optreden bij hemofilie patiënten. Onderhavig onderzoek richt zich dan ook om de stollingscascade in het gewricht verder te onderzoeken. De vraagstelling van dit onderzoek is of er intra-articulair bij hemofilie patiënten sprake is van verminderde trombine vorming in combinatie met een versterkte fibrinolyse. Dit zou een verklaring kunnen geven voor het frequent optreden van bloedingen in de gewrichten. Tevens zou dit mogelijk aangrijpingspunten kunnen bieden voor therapeutische interventies.

Opzet studie: Om dit verder te onderzoeken willen de onderzoekers gebruik maken van zogenaamde hemofilie A muizen (B6;129S4-F8-tm1Kaz/J) die kunnen worden verkregen via het Jackson Laboratory in Bar Harbor, Maine, Verenigde Staten. Dit zijn genetisch gemodificeerde muizen met een knock-out voor bloedstollingsfactor VIII. Verder zijn er geen andere alternatieven voorhanden en zijn humane studies bij hemofilie patiënten naar dit onderwerp ethisch niet haalbaar. Om de hypothese te toetsen willen de onderzoekers in de toekomst diverse experimenten uitvoeren.

Om het benodigde aantal proefdieren (n=36) te verkrijgen voor het uiteindelijke experiment wordt er een fok met de B6;129S4-F8-tm1Kaz/J muizen opgezet.

Titel studie: Biodistributie van nanocarriers voor siRNA

DEC nummer: 2009.III.08.068

Achtergrond: Kleine stukjes RNA, siRNA's, kunnen eiwitten remmen die een rol spelen in tumorgroei. Daarvoor moeten deze siRNA's, na injectie, in de tumor afgeleverd worden dmv nanocarriers. Dit wordt geremd door opruiming van deze carriers door macrofagen.

Doel/hypothese: Adsorptie van poly(ethylene glycol) (PEG) aan het oppervlak van nanocarriers zorgt, na injectie in de bloedbaan, voor camouflage van de carriers tegen opruiming en dit resulteert in een hogere afgifte in de tumor.

Opzet studie: In deze studie vergelijken de onderzoekers 2 verschillende carriers voor siRNA, en kijken ze naar het effect van PEG adsorptie aan deze carriers op circulatietijd na injectie en accumulatie in verschillende organen en de tumor van een muis als proefdiermodel.

Titel studie: Het verbeteren van de verdeling van medicijn afgifte systemen in borst tumoren door middel van hyperthermie: een pilot studie

DEC nummer: 2009.III.08.069

Achtergrond: Het lokaal verhogen van de temperatuur in tumoren met enkele graden (~42 C) t.o.v. de lichaamstemperatuur zorgt voor een grotere bloedaanvoer in de tumoren en grotere moleculen kunnen makkelijker ontsnappen uit de bloedbaan. Samen zorgen deze processen voor meer aanvoer en een betere verdeling van medicijn afgifte systemen in de verwarmde tumoren. De verhoogde temperatuur in tumoren kan worden verkregen d.m.v het bundelen van zeer hoog frequent geluid in de tumor. Deze methode veroorzaakt geen schade aan het omliggende weefsel.

Doel/hypothese: Het testen van de geschiktheid van muis borsttumor modellen voor het verbeteren van de verdeling van medicijn afgifte systemen met behulp van licht verhoogde temperaturen.

Opzet studie: In deze studie gaan de onderzoekers muizen gebruiken die spontaan borsttumoren ontwikkelen, voor het testen van de geschiktheid van het tumormodel voor extravasatie studies. Dit testen zal gebeuren d.m.v. het injecteren van optische contrastmiddelen en vervolgens het verwarmen van de tumor gedurende 1 uur op 42 graden. Zowel voor als na de hyperthermia zullen optische images worden gemaakt om de invloed van de hyperthermie op de verdeling van het optisch contrastmiddel te onderzoeken.

Titel studie: Effecten van vena saphena prik & wang prik in BALB/c & C57BL/6 muizen.

DEC nummer: 2009.III.08.070

Achtergrond: Er zijn 2 gebruikelijke methodes om bloedmonsters van muizen te nemen- de vena saphena prik en de wang prik. Het is niet bekend welke methode minder stressvol voor het dier is, minder fysieke schade veroorzaakt, sneller en beter uit te voeren is en op een betrouwbare manier het benodigde bloed volume oplevert.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen de betere methode vinden om bloedmonsters bij muizen te nemen. Daarmee zullen resultaten betrouwbaarder worden (minder stress) en minder dieren nodig zijn.

Opzet studie: Bloedmonsters worden via de vena saphena prik of de wangprik genomen. Daarna wordt pijngerelateerd gedrag bekeken. Daarnaast worden er bloedmonsters voor het bepalen van stress hormonen via staart sneden (= geen effect op stress hormonen) genomen. Het gebruik van levende dieren is nodig omdat het om het verfijnen van een methode gaat die bij levende individuen gebruikt wordt.

Titel studie: Epigenetische veranderingen op het DNA door langketen onverzadigde vetzuren (LC-PUFAs)

DEC nummer: 2009.III.08.071

Achtergrond: Zowel in dierexperimenten als bij mensen is aangetoond dat de voeding van moeder tijdens zwangerschap en neonatale periode invloed kan hebben op de kans op ziekte in haar volwassen nakomelingen. Deze veranderde vatbaarheid voor ziektes zoals overgewicht, diabetes en allergie komt tot stand door epigenetische veranderingen op het DNA. Dit zijn alle veranderingen van het DNA die genexpressie beïnvloeden met uitzondering van DNA-sequentie veranderingen. Uit de literatuur is bekend dat LC-PUFAs Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPARs) kunnen activeren, met veranderingen in genexpressie tot gevolg, en dat de PPARs epigenetisch veranderd kunnen worden door het maternale dieet.

Doel/hypothese: Omdat tijdens de vroege ontwikkeling de meeste epigenetische veranderingen plaatsvinden, willen de onderzoekers met de hier beschreven dierproef uitzoeken of de PPARs inderdaad door maternaal LC-PUFA-dieet beïnvloed kunnen worden, bestuderen welke organen en celtypen hierbij betrokken zijn en kijken of de gevonden epigenetische veranderingen van de PPARs blijven bestaan tot op volwassen leeftijd

Opzet studie: Moedermuizen zullen tijdens zwangerschap en lactatie periode een LC-PUFA dieet krijgen. Op het moment van spenen zal gekeken worden welke epigenetische veranderingen er opgetreden zijn in verschillende weefsels van de nakomelingen. Vervolgens zal er ook in volwassen nakomelingen gekeken worden of de gevonden veranderingen tot op volwassen leeftijd zijn blijven bestaan.

Titel studie: De invloed van verschillende doseringen epiduraal toegediende locaalanesthetica op de verwerking van pijnprikkels in het ruggenmerg van het paard.

DEC nummer: 2009.III.08.072

Achtergrond: In het onderzoeksprogramma "Clinical and Neurophysiological Evaluation of Epidural Analgesia in the Horse" zijn de onderzoekers geïnteresseerd in de input van pijnprikkels naar het ruggenmerg en de processing van deze input, die leidt tot pijngewaarwording. In voorgaande studies hebben de onderzoekers deze input van pijnprikkels in het ruggenmerg meetbaar gemaakt mbv spinale somatosensory evoked potentials (SSEPs), die mbv neurofysiologische technieken in de epidurale ruimte van het paard gemeten werden.

Doel/hypothese: In deze studie willen de onderzoekers nieuwe pijnstillers onderzoeken en bepalen wat de invloed van deze pijnstillers is op de verwerking van pijnprikkels in het ruggenmerg van het paard. Het doel van dit onderzoek is te bepalen wat het effect van ropivacaine (een locaalanestheticum) is op de verwerking van pijnprikkels in het ruggenmerg. Hierbij wordt uitgegaan van een situatie, waarbij het locaalanestheticum bij het staande dier kan worden toegepast en is het dus ook van belang dat de toepassing ook onder deze omstandigheden wordt getest.

Opzet studie: Het onderzoek wordt uitgevoerd bij shetland ponies. In deel 1 van de studie worden onder algehele anesthesie metingen uitgevoerd, waarbij de invloed van het lokaal anestheticum op het ruggenmerg bepaald wordt met behulp van neurofysiologische meettechnieken. In deel 2 van de studie wordt bij de wakkere pony bepaald in hoeverre het locaalanestheticum invloed heeft op spierkracht en bewegingspatroon van het dier. Verder wordt met behulp van een drukalgometer bepaald wat de drempelwaarden voor een terugtrekreflex zijn en hoe het locaalanestheticum deze terugtrekreflex beïnvloedt.

Titel studie: Bepaling van effecten van co-stimulatie op inductie van medicijnallergie

DEC nummer: 2009.III.08.073

Achtergrond: Medicijn allergie is moeilijk te voorspellen en staat volgens cijfers van FDA-USA bekend als de belangrijkste oorzaak voor het mislukken van nieuw te ontwikkelen medicijnen. Helaas wordt dit vaak pas in een laat stadium van medicijn ontwikkeling ontdekt. In het kader van een TIPharma project wordt in samenwerkingsverband onderzoek gedaan naar het voorkomen van ongewenste medicijn effecten, en hoe deze te voorspellen zijn. Omdat een immuunreactie (waaronder ook het ontstaan van een allergie valt) zeer complex is en bestaat uit verschillende signalen, is het van belang ook te onderzoeken welke van deze signalen belangrijk zijn in het ontstaan van een medicijnallergie.

Doel/hypothese: Het doel van dit onderzoek is door middel van fundamenteel strategisch onderzoek naar vroege immunologische veranderingen een bijdrage leveren aan het vergroten van de kennis omtrent oorzaak van verschillende allergische aandoeningen die het gevolg zijn van blootstelling aan medicijnen.

Opzet studie: Het immuunsysteem bestaat uit verschillende celtypen en organen die nauw met elkaar samenwerken. Het samenspel tussen deze factoren is nog niet na te bootsen buiten een levend organisme. Muizen zullen oraal worden behandeld met verschillende medicijnen. Na 21 dagen kunnen immunologische parameters worden uitgelezen.

Titel studie: The role of nuclear receptor FXR in acute pancreatitis: evidence from the FXR knock-out mouse model

Speelt de receptor FXR een rol bij de ziekte acute pancreatitis?

DEC nummer: 2009.III.08.074

Achtergrond: De acute ontsteking van de alvleesklier is een ziekte die mild tot zeer ernstig kan verlopen. Infectieuze complicaties kunnen de kans op overlijden aan acute alvleesklierontsteking verhogen tot 70%. Deze infecties worden veroorzaakt door "bacteriële translocatie". Dit is een proces waarbij bacteriën die thuishoren in de darm, de darm verlaten om elders in het lichaam infecties te veroorzaken. Galzouten hebben een antibacteriële werking en kunnen dus beschermen tegen dit soort infecties. Dit gebeurt nadat de galzouten zijn opgenomen aan het einde van de dunne darm, waar zij de receptor FXR activeren, die ervoor zorgt dat er genen worden aangezet die een antibacteriële werking hebben.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is om te kijken of afwezigheid van de receptor FXR zorgt voor een acute alvleesklierontsteking die ernstiger verloopt dan wanneer de receptor wel aanwezig is. In dit onderzoek zullen de onderzoekers 3 groepen met elkaar vergelijken: een groep controle muizen, die acute alvleesklierontsteking krijgt, een groep muizen die geen FXR receptor heeft en niet ziek wordt, en een groep muizen zonder FXR receptor die acute alvleesklierontsteking krijgt. Om het effect

van afwezigheid van deze receptor te kunnen onderzoeken, maken ze gebruik van muizen die het gen voor deze receptor niet hebben.

Titel studie: Functie van Stellaatcellen in lever regeneratie en fibrose: Studies naar de synthese van poly-onverzadigde triacylglycerol moleculaire species en hun invloed op de differentiatie van stellaatcellen

Functie van Stellaatcellen in lever regeneratie en fibrose: De rol van poly-onverzadigde vetzuren

DEC nummer: 2009.III.08.076

Achtergrond: Leverontstekingen en de soms daarop volgende lever cirrose zijn veel voorkomende ernstige ziektes bij de mens maar ook bij gezelschapsdieren. Een bepaald type cel in de lever, de z.g.n. stellaatcellen, spelen een cruciale rol bij het ontstaan en het verloop van deze leveraandoeningen. Door inzicht te krijgen in de rol van poly-onverzadigde vetten in het differentiatie proces van stellaatcellen en de hierbij betrokken enzymen is het misschien mogelijk het proces van weefsel herstel in de lever beter te sturen en zo leverontstekingen beter te behandelen.

Doel/hypothese: Inzicht krijgen in hoe de synthese van poly-onverzadigde vetten wordt gereguleerd en wat de rol is van deze poly-onverzadigde vetten op de differentiatie van stellaatcellen.

Opzet studie: Dit project beoogd een beter inzicht in dit nog relatief weinig bestudeerde gebied van de rol van het lipide-metabolisme in de activatie van stellaatcellen te verschaffen. Aangezien er geen cellijnen beschikbaar zijn voor de stellaatcel in "rust", de Vit-A geladen cel, gebeurt het onderzoek aan geïsoleerde stellaatcellen.

Titel studie: Studie naar de rol van low density lipoprotein receptor-related protein (LRP) en heparan sulfaat proteoglycanen (HSPGs) bij de distributie en eliminatie van full length CTGF (CTGF-W)

Studie naar de klaringsmechanismen van connective tissue growth factor (CTGF) en de verdeling van deze groeifactor in het lichaam.

DEC nummer: 2009.III.08.077

Achtergrond: CTGF is een groeifactor die een rol speelt bij het ontstaan van verlittekening van organen waardoor functieverlies (fibrose) optreedt. Er zijn sterke aanwijzingen dat de spiegels van deze groeifactor iets zeggen over de ernst en prognose van fibrotische aandoeningen. Naast productie van de groeifactor in weefsels, bepalen klaring en lichaamsverdeling de concentratie in plasma en urine. Bij fibrotische aandoeningen kunnen klaring en verdeling gestoord zijn. Inzicht in deze processen is daarom essentieel voor juiste interpretatie van de spiegels. In eerdere studies richtten de onderzoekers zich vooral op opname en klaring door de nier. In deze studie richten zij zich ondermeer op processen in de lever.

Doel/hypothese: Doel is inzicht te krijgen in de klaring en verdeling van connective tissue growth factor. Hypotheses zijn: 1) leverklaring van de groeifactor verloopt via low density lipoprotein receptor-related protein; 2) de groeifactor bindt aan heparan sulfaat proteoglycanen (aanwezig op celoppervlak en matrix van vele weefsels) en deze interactie is van belang voor de klaring van de groeifactor.

Opzet studie: De onderzoekers willen dit onderzoeken door veranderingen in verdeling en klaring van connective tissue te bestuderen na blokkade van low density lipoprotein receptor-related protein en heparan sulfaat proteoglycanen met behulp van receptor associated protein en protamine. Zij zullen daartoe de recombinante groeifactor toedienen aan muizen wel of niet voorafgegaan door blokkade.

De recombinante groeifactor is voorafgaand aan de proefdierexperimenten in vitro onderzocht. De huidige vragen (welke factoren bepalen spiegels van de groeifactor in vivo) zijn vooralsnog onbeantwoord en kunnen alleen in proefdieren geanalyseerd worden.

Titel studie: 'Renal handling' van CTGF-N in diabetische nefropathie

Studie naar de mechanismen die een rol spelen bij de verhoogde urine-uitscheiding van connective tissue growth factor bij diabetische nierziekte

DEC nummer: 2009.III.08.078

Achtergrond: Connective tissue growth factor speelt een rol bij het ontstaan van diabetische nierziekte. De urine-uitscheiding van deze groeifactor is verhoogd bij deze aandoening. Er zijn sterke aanwijzingen dat de urinespiegels iets zeggen over de ernst en prognose. Onbekend is echter welke

mechanismen bijdragen aan verhoging van de spiegels. Nader onderzoek hiernaar is essentieel voor juiste interpretatie van de spiegels. De onderzoekers hebben aanwijzingen dat verhoogde urine-uitscheiding van de groeifactor wijst op het slecht functioneren van een bepaald niersegment (proximale tubuli). Dysfunctie van dit niersegment is een belangrijke parameter bij beoordeling van de ernst van de nierschade.

Doel/hypothese: Doel van de studie is om te achterhalen welke processen in de nier een rol spelen bij verhoogde urine-uitscheiding van connective tissue growth factor bij diabetische nierziekte.

Hypothese is dat verminderde opname van de groeifactor uit de voor-urine de belangrijkste factor is. Daarnaast vermoeden de onderzoekers dat toename van lokale productie van de groeifactor door de nier een rol speelt.

Opzet studie: Zij willen dit onderzoeken door de fractionele urine-uitscheiding van de groeifactor bij muizen met diabetische nierziekte te vergelijken met deze parameter bij gezonde muizen. Ze bepalen de uitscheiding van zowel de eigen groeifactor als van de recombinant groeifactor, toegediend met een minipomp in de buikholte. Door vergelijking van de fractionele urine-uitscheiding van de eigen groeifactor met die van het recombinante eiwit bepalen ze in hoeverre verminderde opname uit de voorurine danwel lokale productie de urinespiegel bepalen. Diabetische nierziekte is een complex proces dat niet in celsystemen kan worden nagebootst. De huidige vragen kunnen alleen in proefdieren worden beantwoord.

Titel studie: Effect van LC-PUFA op het ontstaan van koemelkallergie (preventie)

Effect van meervoudig onverzadigde vetzuren (in combinatie met prebiotica) op het ontstaan van koemelkallergie

DEC nummer: 2009.III.08.079

Achtergrond: Voedselallergie is een gezondheidsprobleem dat enorm is toegenomen de afgelopen jaren. Er is veel belangstelling voor therapieën om voedselallergie te voorkomen. Dieetinterventies zijn hierbij een mogelijke toepassing. Er zijn sterke aanwijzingen dat meervoudig onverzadigde vetzuren (LC-PUFA) (in combinatie met prebiotica) een beschermende rol kunnen hebben. LC-PUFA zijn bekend als omega-3 en omega-6 vetzuren uit het dieet en kunnen het immuunsysteem beïnvloeden. Prebiotica zijn moedermelkcomponenten, o.a. oligosacchariden. Als bekend is hoe LC-PUFA de allergische respons kunnen voorkomen kan dit in voedingsadviezen worden verwerkt en bv in babyvoeding worden toegepast.

Doel/hypothese: Het doel van het onderzoek is het testen van LC-PUFAs (in combinatie met prebiotica) op hun mogelijk beschermende werking bij het ontstaan van voedselallergie.

Opzet studie: In deze studie worden de (beschermende) effecten van LC-PUFA (in combinatie met prebiotica) op het ontstaan van koemelkallergie onderzocht. Er wordt gebruik gemaakt van een muismodel voor koemelkallergie waarin verschillende parameters gemeten worden, zoals allergeen specifiek IgE, IgG's, huidtest, T-cel restimulatie, flowcytometrie, histologie (darm, oor), darmpermeabiliteit. Het meten van dit soort darmveranderingen is niet mogelijk in de mens. Dit onderzoek is van belang om het onderliggende mechanisme op te helderen en als eventuele preventieve therapie.

Titel studie: T cell receptor gene therapy of cancer

DEC nummer: 2009.III.08.080

Achtergrond: "Adoptive transfer" van T-lymfocyten is een veelbelovende behandeling voor verscheidene maligniteiten. Vaak is deze therapie echter niet haalbaar door moeilijkheden in de productie van T-cellen, die gericht zijn tegen het target-antigen van de patiënt. Om een snelle productie van cellen, bruikbaar voor therapeutische doeleinden, te faciliteren, kunnen T-cellen geprogrammeerd worden met genen, die coderen voor een antigen-specifieke T-cel receptor (TCR), het molecuul dat een T-cel zijn specificiteit geeft (TCR gentransfer). Hoewel de eerste klinische onderzoeken naar TCR gentherapie haalbaarheid en potentiële activiteit tegen tumoren van deze benadering lieten zien, werd er slechts in enkele patiënten een klinische respons waargenomen. Dit bewijst de noodzaak voor verdere verbetering van deze therapie.

Doel/hypothese: Deze benadering van TCR gentransfer biedt aantrekkelijke voordelen, zoals de hoge affiniteit van de gamma-delta TCR en zijn specificiteit voor niet-klassieke tumor antigenen, betrokken bij celgroei en daardoor essentieel voor tumor progressie.

Opzet studie: In een preklinisch model met gebruik van tumor dragende muizen, kunnen de onderzoekers de verwijdering van tumorcellen en herkenning van normale cellen en weefsels door T-

cellen met een gemodificeerde TCR in vivo bestuderen. Het demonstreren van de therapeutische werking en de veiligheid van T-cellen, hergeprogrammeerd met een gamma-delta TCR, zal een belangrijke bijdrage leveren aan de ontwikkeling van immunotherapeutische protocollen voor de behandeling van kanker, zowel in experimentele als in klinische setting.

Titel studie: Molecular mechanisms of lipid droplet formation and morphology in Hepatic Stellate cells

Vetdruppletjes als dynamisch celorganel voor opslag en afbraak van vetachtige stoffen: Onderzoek naar de rol van vetdruppletjes in relatie tot ziektes bij de mens

DEC nummer: 2009.III.08.081

Achtergrond: In ons lichaam ligt de grootste voorraad aan energie opgeslagen in de vorm van vetdruppletjes in het vetweefsel. Lange tijd werd gedacht dat dit een energie-voorraad was voor momenten van voedselschaarste of tijdens onze periodes van nachtelijke rust. Echter sinds de ontdekking dat deze vetdruppletjes omringd zijn door eiwitten welke een belangrijke rol spelen in het aanzetten van verschillende essentiële processen in de cel en bij de afbraak van het vet in deze druppeltjes, worden vetdruppeltjes beschouwd als een dynamisch organel. Vele ziektes in onze Westerse wereld, zoals bijv. hart en vaatziekten en suikerziekte kunnen veroorzaakt worden door een disbalans in het vet metabolisme.

Doel/hypothese: Dit onderzoek maakt deel uit van het EU-project dat de rol van een verstoring in de vetdruppel dynamiek bestudeert in relatie tot humane ziektes en heeft als doel de rol van vetdruppeltjes in lever fibrose te bestuderen.

Opzet studie: Stellaatcellen, een van de celtypen aanwezig in de lever, spelen een belangrijke rol in het regeneratie proces van dit weefsel. In dit onderzoek zullen stellaatcellen worden geïsoleerd uit de lever van verschillende muizen stammen, die een enzym in het vetmetabolisme missen dan wel als model voor een humane ziekte fungeren. Proefdieren zijn noodzakelijk daar i) er geen cellijnen beschikbaar zijn zich gedragen als de normale, vitamine A bevattende, stellaatcel en ii) een van de doelen van dit EU-project is om studies in muis modellen te koppelen aan humane studies.

Titel studie: Influence of the EGF-R signalling pathway on the phenotype of regulatory T-cells within tumors. Immuun regulatie in tumoren

DEC nummer: 2009.III.08.082

Achtergrond: Tumoren staan erom bekend het afweer systeem plaatselijk te onderdrukken. De zogenoemde mest cel komt veelvuldig in tumoren voor. Verder is bekend dat de locale suppressie van het afweersysteem deels door zogenoemde regulatoire T-cellen veroorzaakt wordt.

Doel/hypothese: De onderzoekers argumenteren dat mest cellen in de tumor een bepaalde groeifactor, Amphiregulin (AREG), uitscheiden die regulatoire T-cellen in staat stelt om het afweersysteem lokaal te onderdrukken.

Opzet studie: De onderzoekers willen mest cel deficiënte en AREG gen-deficiënte muizen stammen gebruiken, om te onderzoeken of een bekend antitumor vaccin, dat alleen in muizen zonder regulatoire T cellen werkt, ook in afwezigheid van alleen mestcellen of AREG kan werken.

Titel studie: Koepelaanvraag Praktisch onderwijs met pluimvee

DEC nummer: 2009.III.08.083

Onderwijs aan studenten Diergeneeskunde.

Titel studie: Koepelaanvraag Gezonde herkauwers voor onderwijs

DEC nummer: 2009.III.08.084

Onderwijs aan studenten Diergeneeskunde.

Titel studie: Efficacy of processed yeast cellwalls as mycotoxin binding agents

De effectiviteit van natuurlijke schimmeltoxine-bindende producten in het verminderen van de blootstelling aan schimmel toxinen

DEC nummer: 2009.III.09.085

Achtergrond: Indien dieren door schimmel toxinen besmet voer opnemen ondervinden zij ongerief (pijn) en kunnen zij ernstig ziek worden. Ondanks een toenemende aandacht voor deze schimmeltoxinen in veevoeders kan het vóórkomen op dit moment niet vermeden worden en moeten maatregelen genomen worden, om de dieren te beschermen. Om dit mogelijk te maken is in de EU wetgeving een nieuwe bepaling opgenomen. Dit houdt in dat de toetscriteria die de veiligheid en effectiviteit van dergelijke schimmeltoxine-bindende producten bepalen, gedefinieerd dienen te worden. Hoewel in vitro bevindingen positief zijn, zullen deze in vivo bevestigd moeten worden. Doel/hypothese: Doel van de studie is het testen van verschillende producten met gist celwand bestanddelen in voedingsproeven met kuikens om in vitro bevindingen te bevestigen. Opzet studie: Voor deze studie worden jonge vleeskuikens gebruikt, omdat deze zeer gevoelig zijn voor de schadelijk effecten van schimmel toxinen en daarmee een belangrijke groep dieren zijn voor de toepassing van de te onderzoeken producten. De dieren krijgen de beschermende stoffen met het schimmeltoxine-bevattend voer en de door het lichaam opgenomen hoeveelheden schimmel toxinen worden gemeten. Resultaten uit in vitro studies worden zodoende getoetst in de in vivo situatie om de bruikbaarheid van de betreffende producten betrouwbaar te evalueren.

Titel studie: Cursus echografie abdomen voor gevorderden module III

DEC nummer: 2009.III.09.086

Bijscholing dierenartsen om kennis en praktische ervaring op te doen in echografie van abdomen. Bij een niet-geanestheiseerd of gesedeerd dier wordt echografie van abdomen gedaan.

Titel studie: Cursus echografie abdomen voor gevorderden module IV

DEC nummer: 2009.III.09.087

Bijscholing dierenartsen om kennis en praktische ervaring op te doen in echografie van abdomen. Bij een niet-geanestheiseerd of gesedeerd dier wordt echografie van abdomen gedaan.

Titel studie: Sorteren en sequenzen van het Y chromosoom bij het varken

Sorteren en sequenzen van de Y chromosoom bij het varken

DEC nummer: 2009.III.09.089

Achtergrond: In de afgelopen jaren zijn door genoom sequencing projecten en ontwikkelde genenbanken genen gevonden die verantwoordelijk zijn voor een groot aantal ziekten. Bij de meeste zoogdieren zijn X en Y chromosomen geslachtsbepalend. Het Y chromosoom bevat genen die de ontwikkeling van het mannelijk dier initiëren en die nodig zijn voor de aanmaak en functie van de spermacellen. De ontwikkeling van een genenbank van het Y chromosoom leidt tot de identificatie van de voor dit chromosoom specifieke genen die belangrijk/verantwoordelijk zijn voor de mannelijke fertiliteit.

Doel/hypothese: Het werk zal leiden tot inzicht in de structuur en functie van de genen van het varkens Y chromosoom die belangrijk/verantwoordelijk zijn voor de mannelijke fertiliteit.

Opzet studie: Het varkensbloed wordt gebruikt voor lymfocyten kweek die, volgens de juiste procedures wordt gebruikt voor isolatie van het varkens Y chromosoom. Enkele miljoenen kopieën van het Y chromosoom zullen worden geïsoleerd om een voldoende grote hoeveelheid DNA te genereren die vervolgens kan worden gebruikt om een bibliotheek samen te stellen. Deze bibliotheek zal bijdragen aan de ontwikkeling van een genenbank van het varkens Y chromosoom, die essentieel is voor de isolatie van specifieke genen van het Y chromosoom.

Voor dit onderzoek zijn lymfocyten afkomstig uit berenbloed nodig, zodat de resultaten vergeleken kunnen worden met het varkensgenoom.

Titel studie: T cel influx in DTH (vervolg op: Bepaling van sensitiserende dosis van allergie inducerende medicijnen)

Het effect van T cellen op de inductie van een overgevoeligheidsreactie

DEC nummer: 2009.III.09.090

Achtergrond: Medicijn allergie is moeilijk te voorspellen en staat volgens cijfers van FDA-USA bekend als de belangrijkste oorzaak voor het mislukken van nieuw te ontwikkelen medicijnen. Helaas wordt vaak pas in een laat stadium van medicijn ontwikkeling ontdekt. In het kader van een TIPharma project wordt in samenwerkingsverband onderzoek gedaan naar het voorkomen van ongewenste medicijneffecten en hoe deze te voorspellen zijn.

Doel/hypothese: Door middel van fundamenteel strategisch onderzoek naar vroege immunologische veranderingen een bijdrage leveren aan het vergroten van de kennis omtrent oorzaak van verschillende allergische aandoeningen die het gevolg zijn van blootstelling aan medicijnen

Opzet studie: Het immuunsysteem bestaat uit verschillende celtypen en organen die nauw met elkaar samenwerken. Het samenspel tussen deze factoren is nog niet na te bootsen buiten een levend organisme. Muizen zullen oraal worden behandeld met verschillende medicijnen icm een reporterstof. Na 15 dagen zal met een reporterstof gechallenged worden. Er zal dan worden gekeken naar de effecten van immuuncellen op de reactie. Na 21 dagen kunnen immunologische parameters worden uitgelezen.

Titel studie: Effect van Caveoline-1 knock-out op het vet metabolisme in hepatocyten: rol in lever regeneratie

De functie van het eiwit Caveoline-1 in het vet metabolisme in hepatocyten (lever parenchymcellen) en de rol in leverregeneratie.

DEC nummer: 2009.III.09.091

Achtergrond: Het eiwit caveoline-1 is betrokken bij de opname van vetachtige stoffen. In een caveoline-1 knock-out muis is het vetmetabolisme in de lever verstoord, met als gevolg een verminderde regeneratie capaciteit van dit weefsel bij schade. Het is echter nog onbekend via welk mechanisme het eiwit caveoline-1 betrokken is bij deze interessante waarneming.

Doel/hypothese: Het doel van dit onderzoek is om het mechanisme achter de verminderde opslag van triacylglycerol-rijke vetdruppeltjes in de parenchymcellen van de lever te bestuderen.

Opzet studie: Bij dit onderzoek zal gebruik gemaakt worden van wild-type en caveoline-1 knock-out muizen om de rol van cav-1 in het vet metabolisme te bestuderen. Uit de muizen zullen hepatocyten worden geïsoleerd welke vervolgens in primaire culturen worden behandeld met verschillende vetzuren en tracers. Dit heeft als voordeel dat per muis verschillende parameters kunnen worden bestudeerd met als doel inzicht te krijgen in het mechanisme dat leidt tot een verminderde opslag van vetdruppeltjes in de lever en de relatie met de regeneratie capaciteit van dit weefsel.

Titel studie: T-cell onafhankelijke immunosensitisatie door farmaca: TNP-Ficoll als reporter antigen

Ontwikkeling van immuun-reactie voorspellend muis model voor medicijnen

DEC nummer: 2009.III.09.092

Achtergrond: Medicijnallergie is moeilijk te voorspellen en staat bekend als de belangrijkste oorzaak voor het mislukken van nieuw te ontwikkelen medicijnen. Helaas wordt deze bijwerking vaak pas in een laat stadium van medicijn ontwikkeling ontdekt. In het kader van een TIPharma project wordt in samenwerkingsverband onderzoek gedaan naar het voorkomen van ongewenste medicijn effecten, en hoe deze te voorspellen zijn. Op het moment zijn er geen gestandaardiseerde voorspellende modellen beschikbaar. Naast een model waarin immuunstimulerende werking van medicijnen kan worden bepaald, wordt in dit project ook een model ontwikkeld waarin immuunreacties specifiek tegen medicijnen kunnen worden geïdentificeerd.

Doel/hypothese: Het ontwikkelen van voorspellende modellen voor het detecteren van de immuunsysteem stimulerende werking van nieuwe medicijnen.

Opzet studie: Het immuunsysteem bestaat uit een verschillende celtypen en organen die nauw met elkaar samenwerken. Het samenspel tussen deze factoren is nog niet na te bootsen buiten een levend organisme. Muizen zullen oraal worden behandeld met verschillende medicijnen. Na 28 dagen kunnen immunologische parameters worden uitgelezen.

Titel studie: Bepaling van sensitiserende dosis van allergie inducerende medicijnen

Bepaling van sensitiserende dosis van allergie inducerende medicijnen

DEC nummer: 2008.III.08.087

Achtergrond: Medicijn allergie is moeilijk te voorspellen en staat volgens cijfers van FDA-USA bekend als de belangrijkste oorzaak voor het mislukken van nieuw te ontwikkelen medicijnen. Helaas wordt vaak pas in een laat stadium van medicijn ontwikkeling ontdekt. In het kader van een TIPharma project wordt in samenwerkingsverband onderzoek gedaan naar het voorkomen van ongewenste medicijneffecten en hoe deze te voorspellen zijn.

Doel/hypothese: Door middel van fundamenteel strategisch onderzoek naar vroege immunologische veranderingen een bijdrage leveren aan het vergroten van de kennis omtrent oorzaak van verschillende allergische aandoeningen die het gevolg zijn van blootstelling aan medicijnen

Opzet studie: Het immuunsysteem bestaat uit een verschillende celtypen en organen die nauw met elkaar samenwerken. Het samenspel tussen deze factoren is nog niet na te bootsen buiten een levend organisme. Muizen zullen oraal worden behandeld met verschillende medicijnen icm een reporterstof. Na 21 dagen kunnen immunologische parameters worden uitgelezen.

Titel studie: Graft-versus-Tumor (GvT) effecten bij de toepassing en regulatie van immuuntherapie voor de behandeling van hematologische tumoren

Ontwikkeling van effectieve en veilige immuuntherapie voor verschillende soorten bloedkanker

DEC nummer:2009.III.09.094 was: 2007.II.03.090/v8

Achtergrond: Bloed- en beenmergkanker kan in principe effectief worden behandeld met een stamceltransplantatie met daarin afweer(=immuun)cellen van een gezonde donor. Dit gaat vaak gepaard met ernstige afstotingsreacties. Bovendien komen oudere patiënten hierdoor niet in aanmerking voor een SCT. In muizen is aangetoond dat dit ongewenste neveneffect mogelijk bestreden kan worden door toediening van gespecialiseerde cellen van het immuunsysteem.

Doel/Hypothese: Onderzoeken of de zogenaamde Natural Killer cellen hiervoor gebruikt kunnen worden. De veronderstelling is dat de NK cellen een anti-tumor effect kunnen hebben terwijl ze niet de afstotingsreactie op de normale weefsels vertonen.

Opzet studie: De onderzoekers willende ontwikkeling van efficiënte en veilige immuuntherapie met cellen een stap dicht naar klinische toepassing brengen door de mogelijkheden van natural killer (NK) cellen en hun effect op kankercellen van menselijke origine te testen. In dit geval gaat het om de ziekte van Kahler (multiple myeloom). Daarvoor hebben de onderzoekers eerder een geschikt diermodel in muizen ontwikkeld.

In muizen, met een verzwakt afweersysteem, kunnen humane multipel myeloomcellen (MM) na intraveneuze toediening in het beenmerg uitgroeien tot (kleine) tumoren. De MM cellen bevatten het vuurvlieg-luciferasegen. Daardoor is de groei van de MM tumoren en de reactie op de NK celtherapie met Bioluminescentie metingen in levende muizen, in de tijd, te volgen. Na inspuiting van de NK cellen wordt het effect op de groei van MM in de muizen wekelijks gemonitord. Het resultaat van dit experiment zal uitwijzen of NK celtherapie voor de behandeling van MM mogelijkheden biedt.

Titel studie: Role of CD200 signaling regulation of immune pathology in RSV infection

CD38 behandeling van MM in combinatie met chemotherapie

DEC 2009.III.09.095, was 2007.II.01.014/vervolg6

Achtergrond: Het multiple myeloom (MM, ziekte van Kahler) ontstaat voornamelijk op latere leeftijd en de incidentie zal door de vergrijzing toenemen. MM is moeilijk tot niet te genezen. Bij MM komt de marker CD38 op de tumorcellen veelal tot expressie en is een "target" voor therapie met CD38 specifieke antilichamen. Het doel is nu om in een speciaal ontwikkeld muizenmodel voor MM, met behulp van Bioluminescentie Imaging, te onderzoeken hoe effectief anti-CD38 therapie is. De ervaring leert dat monotherapie bij kanker vaak onvoldoende effectief is. Daarom wordt combinatietherapie met experimentele geneesmiddelen voor MM onderzocht.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is om met gebruikmaking van een speciaal ontwikkeld muizenmodel voor MM te onderzoeken hoe effectief monotherapie met HuMaxCD38 is en hoe deze te verbeteren valt door combinatie met een aantal geneesmiddelen die zich nog in ontwikkelingsfase bevinden voor de behandeling van MM patiënten.

Opzet studie: De dierexperimenten zijn van groot belang om vroegtijdig effectieve nieuwe middelen (zoals anti-CD38) en de juiste combinatie met chemotherapie te identificeren. Hierdoor is het mogelijk om de meest kansrijke therapie voor de behandeling van MM patiënten te identificeren en hierdoor jaren winst te boeken bij therapie-ontwikkeling voor MM.

Vergadering 28 oktober 2009

Titel studie: Onderzoek naar de haalbaarheid om leghennen intrauterien te inoculeren via de cloaca

Onderzoeken of het mogelijk is om via de cloaca een ziektekiem in de eileider van leghennen te brengen.

DEC 2009.III.10.096

Achtergrond: Eileiderontsteking en buikvliesontsteking ten gevolge van E. coli zijn een de belangrijkste doodsoorzaak bij leghennen. Dit fenomeen kan onderzocht worden door het inbrengen van ziektekiemen in de eileider.

Doel: het succespercentage van inoculatie in de eileider met een kleurstof bij volwassen leghennen vaststellen. Hypothese: Het is onmogelijk om een kiem via de cloaca in de eileider van leghennen te brengen, dit gezien de speciale anatomische bouw van de vagina bij de kip.

Opzet studie: Met 2 verschillende groepen dieren wordt de haalbaarheid van intrauterien inoculeren met 3 verschillende methoden onderzocht. Het is zeer belangrijk om de haalbaarheid van intrauteriene inoculatie te toetsen, omdat deze infectieroute later in pathogenese studies zal worden toegepast. Pathogenese studies zijn slechts mogelijk in levende dieren.

Titel studie: Fok GG2756

DEC 2007.III.10.127/v1

Achtergrond: De behandeling van kinderen met het MPS1 syndroom (Ziekte van Hurler) bestaat of (1) uit enzym behandeling, die kostbaar is en een matig effect heeft, of (2) uit het uitvoeren van een beenmergtransplantatie, dat niet in elk geval mogelijk. De levensverwachting en symptoombestrijding van getransplanteerde kinderen is verbeterd, maar er is nog veel onderzoek nodig naar verbeteringsmogelijkheden van de transplantatie of naar alternatieve therapieën. In het Wilhelmina Kinderziekenhuis is een studie gestart naar de mogelijkheden van gentherapie in de behandeling van MPS1.

Doel/hypothese: De symptomen van de MPS1 muizen komen overeen met het klinische beeld van de ziekte van Hurler. Het MPS1 muizenmodel moet de onderzoekers een duidelijk beeld geven over de toepasbaarheid, veiligheid en efficiëntie van deze nieuwe behandelmethoden.

Opzet studie: Om de efficiëntie van de behandeling te onderzoeken in de ontwikkelende muis maken de onderzoekers gebruik van bloed- en urineonderzoeken en real-time image technieken, waarvoor ze de muizen niet hoeven te doden, maar het effect wekelijks kunnen vervolgen. Aan het eind van de experimenten worden de dieren gedood en organen en skelet nader onderzocht.

Omdat deze ziekte zich manifesteert in de eerste levensfase van de mens zullen de onderzoekers zich voornamelijk richten op de behandeling van jonge muizen (neonaten tot 12 weken oude muizen).

Oudere muizen worden voornamelijk gebruikt als beenmergdonor of om mee te fokken. Omdat de ziekte op latere leeftijd voor ongerief zorgt in dit muizenmodel, worden de muizen voor hun 30ste levensweek in experimenten gedood.

Titel studie: Het maken van een GGO t.b.v. "Cilia en Kanker; onderzoek naar de rol van Lrrc50 binnen tumor formatie", constructnaam: LRRC50-GT

DEC 2009.III.10.097

Achtergrond: Seminomas zijn een vorm van kiemceltumoren en zijn het meest voorkomende malignante tumor type bij jonge adoloscenoten mannen. Deze tumoren zijn goed behandelbaar met een combinatie van chemo-, radio-, en chirurgische therapieën in een vroeg stadium. Echter wanneer de tumor verder geprogresseerd is, daalt ook de overleving. Tot op heden is er beperkte kennis over genetische achtergronden die bijdragen aan deze tumoren. Ook zijn modelorganismen afwezig om gedetailleerd onderzoek te verrichten aan deze tumoren.

Doel/hypothese/opzet studie: Uit door door de onderzoekers uitgevoerd onderzoek in de zebrafish is gebleken dat wanneer deze vissen een bekende genetische achtergrond hebben, er tumoren ontstaan die vergelijkbaar vertonen met humaan seminoom. Middels een studie in de muis wordt onderzocht of deze genetische achtergrond ook in zoogdieren tumorvorming veroorzaakt die vergelijkbaar is met seminoma. Dit zou een grote bijdrage kunnen leveren aan toekomstig onderzoek naar verbeterde behandelmethoden. Er bestaat een reële kans dat dezelfde mutatie ook tumoren in andere weefsels veroorzaakt. Ook dit zouden de onderzoeker in dit model willen onderzoeken.

Titel studie: DNA damage checkpoint recovery in vivo***Herstart van celdeling na DNA schade*****DEC 2009.III.10.098**

Achtergrond: Om te kunnen groeien en weefsels in stand te houden, moeten cellen in het lichaam zichzelf vermenigvuldigen door te delen. Het genetisch programma van de cellen ligt besloten in het DNA, dat beschadigd kan raken door bijv. straling en chemische processen in de cel. Bij het delen van de cel is het van belang dat beide dochtercellen de juiste genetische informatie meekrijgen, wat bemoeilijkt wordt door DNA-schade. Als cellen onjuiste genetische informatie krijgen, kunnen ze leiden tot kanker. Een normale cel stopt daarom met het delingsproces als er ernstige DNA-schade aanwezig is. De onderzoekers hebben 2 eiwitten gevonden die de herstart van het delingsproces na DNA-schade beïnvloeden in tumorcellen.

Doel/hypothese: Wip1 en Cdc25B zijn ook in gezond weefsel noodzakelijk voor de herstart van celdeling na DNA-schade. Het experiment zal ook uitwijzen hoe belangrijk herstart van celdeling in gezonde cellen na DNA schade is ten opzichte van geprogrammeerde celdood en permanente stop van celdeling.

Opzet studie: De onderzoekers zullen normale muizen en muizen die deze twee eiwitten missen bestralen om DNA-schade te veroorzaken. Vervolgens zullen ze de DNA-schade en het herstelproces analyseren met weefselkleuring en -microscopie. Aan de hand hiervan kunnen zij het aantal cellen dat na DNA schade weer het celdelingsproces heeft herstart bepalen. Daarnaast kunnen zij aan de hand van weefselkleuringen nagaan wat er met cellen is gebeurd die de celcyclus niet hebben herstart.

Titel studie: Pilot studie; validatie qPCR voor ApxIV in doeldiermateriaal en optimalisatie diagnostiek***Valideren van een nieuwe diagnostische test (kwantitatieve PCR) voor het aantonen van de bacterie Actinobacillus pleuropneumoniae bij varkens*****DEC nummer: 2009.III.10.099**

Achtergrond: Actinobacillus pleuropneumoniae (App) is een veel voorkomende besmettelijke longaandoening bij varkens. De ziekte veroorzaakt economische schade (door uitval, groeivertraging, therapiekosten, preventiemaatregelen, verhoogde kosten in het slachthuis) en op individueel dierniveau vertonen dieren in meer of mindere mate respiratoire verschijnselen (aantasting welzijn). Het aantonen van de bacterie in levende dieren is zeer lastig en deze nieuwe techniek moet betere resultaten mogelijk maken. De ontwikkelde PCR test moet in het doeldier gevalideerd worden, om mogelijke interferentie door materiaal in de neus of mond van het varken uit te sluiten.

Doel/hypothese: Valideren van een kwantitatieve PCR voor het aantonen van de bacterie Actinobacillus pleuropneumoniae in het doeldier (varken) en onderzoeken welk monstermateriaal de beste voorspeller is voor een APP positief varken.

Opzet studie: Na keizersnede en opfok in een isolator worden de dieren vanaf 22 dagen leeftijd individueel gehuisvest. Afhankelijk van het aantal beschikbare surplusdieren uit het andere onderzoek worden maximaal 4 biggen intranasaal geïnoculeerd. Meerdere surplusdieren worden als contactdieren bij de anderen gehuisvest. De biggen worden om de dag bemonsterd met een tandenborstel over de amandelen en via een neusswab. De monsters worden geanalyseerd met de conventionele kweekmethode en met de nieuwe PCR. Na uiterlijk 14 dagen worden de dieren geëuthanaseerd. Daarnaast worden 6x6 dieren die reeds voor onderwijs worden aangekocht 1x tijdens hun verblijf op diverse swabmanieren bemonsterd.

Titel studie: Zonally printed hydrogel scaffolds in vivo***Onderzoek ten behoeve van de ontwikkeling van kraakbeenimplantaten*****DEC nummer: 2009.III.10.100**

Achtergrond: Defecten in kraakbeen komen voor bij een overwegend jonge, verder gezonde patiëntenpopulatie. Deze defecten herstellen niet of nauwelijks en leiden tot vroegtijdige gewrichtsslijtage, omdat er nog geen geschikte behandeling is, die tot genezing leidt. Bestaande behandelingen houden geen rekening met verschillen tussen de oppervlakkige en diepere zones in kraakbeen. Deze verschillen zijn onder andere verschillen in celgrootte, uitgescheiden eiwitten en celhoeveelheid. In eerder onderzoek toonden de onderzoekers aan dat als kraakbeencellen vanuit verschillende lagen (zones) apart in het laboratorium worden gekweekt in een gel, de zonale

verschillen kunnen worden gereïnduceerd. Ook zijn er veelbelovende resultaten behaald door het combineren van kraakbeencellen uit de verschillende lagen van kraakbeen.

Doel/hypothese: In laboratoriumtesten is aangetoond dat het gelaagd combineren van cellen uit verschillende zones in een hydrogel leidt tot betere eigenschappen van kraakbeenconstructen: hogere productie van kraakbeenspecifieke eiwitten en een elasticiteit die dezelfde verdeling heeft als die in echt kraakbeen. Testen bij proefdieren met gecombineerde implantaten zijn nog niet gedaan.

Opzet studie: Met behulp van een 3D printer kunnen de onderzoekers cellen uit de verschillende zones op verschillende wijzen met elkaar combineren. Door op deze manier implantaten samen te stellen, hopen zij implantaten te maken die vergelijkbare verschillen tussen de zones vertonen als echt kraakbeen. Voordat een implantaat bij mensen of bij grote proefdieren kan worden getest, is eerst een test in een klein diermodel, zoals een muis, noodzakelijk.

Titel studie: Mechanismen van allergische sensibilisatie: modulatie door HSP70

Modulatie van allergische sensibilisatie m.b.v. heat shock proteins (HSP)

DEC nummer: 2009.III.10.101

Achtergrond: Een goede regulering binnen het immuunsysteem kan voorkomen dat ongewenste sensibilisatie optreedt tegen voedsel (voedselallergie), of tegen stoffen die op een andere manier binnenkomen, bijvoorbeeld via de huid. Een goede immuunregulering zou ook kunnen voorkomen dat autoimmuunziekten ontstaan (bijvoorbeeld reumatoïde artritis). Uit eerder onderzoek is gebleken dat de toediening van heat shock proteins (HSP) een gunstig effect heeft op artritis (chronische gewrichtsontsteking).

Doel/hypothese: De hypothese is dat HSP leidt tot inductie en/of vermeerdering van immuun cellen met regulatoire eigenschappen, waardoor ongewenste immuunreacties (allergieën en chronische ontstekingen) kunnen worden voorkomen. In deze aanvraag wordt onderzocht of toediening van HSP70 of een co-inducers van HSP (carvacrol) allergische sensibilisatie kan voorkomen. Hierbij wordt gekeken naar allergische sensibilisatie tegen voedsel (voedselallergie) en naar huidsensibilisatie.

Opzet studie: Muizen worden al dan niet voorbehandeld met HSP70 of carvacrol. Vervolgens worden de dieren allergisch gemaakt tegen pinda, of worden ze gesensibiliseerd via de huid met dinitrobenzeen sulfonzuur (DNCB). De specifieke immuunreactie tegen pinda of DNCB kan worden gemeten in bloed en in lymfeklieren. Voorbehandeling met HSP70 of carvacrol zou de allergische reactie moeten verminderen. Omdat het immuunsysteem erg complex is, en er meerdere celtypen betrokken zijn bij het ontstaan van een allergische reactie, als ook bij de inductie van regulerende cellen, is het gebruik van proefdieren onvermijdelijk.

Titel studie: Notch signaling in vivo

Notch signalering in kaart gebracht in de ontwikkeling van organismen

DEC nummer: 2007.III.04.067

Achtergrond: De Notch signaleringsroute is sterk geconserveerd en betrokken bij de regulatie van celdeling en differentiatie gedurende ontwikkeling. Defecten in Notch signalering worden aangetroffen in kanker en in enkele erfelijke aandoeningen. Een beter begrip van welke cellen in een organisme afhankelijk zijn van Notch signalering is daarom van belang voor het begrijpen van de rol van Notch gedurende de normale ontwikkeling en in ziekteprocessen.

Doel/hypothese: Met behulp van een bestaande muizenlijn in combinatie met een reporter muizenlijn zijn cellen te identificeren die Notch1 receptor activatie hebben ondergaan, dit om een beter begrip te krijgen welke cellen en weefsels een gezamenlijke oorsprong hebben in de ontwikkeling. Hiermee zal gerichter gezocht kunnen worden naar toepasbare medicijnen in Notch gerelateerde ziektes.

Opzet studie: Cellen in weefsels van muizen die Notch activatie ondergaan zullen een markering krijgen. Deze markering is immuunhistochemisch te bepalen en hierdoor kunnen cellen van dezelfde oorsprong geïdentificeerd worden. De analyse van dit experiment kan uitsluitend plaatsvinden in proefdieren, aangezien de activering van Notch bepaald wordt door de omgeving waarin de cel zich bevindt en dit per weefsel verschilt. Daarnaast kan de ontwikkeling van een organisme vanwege de complexiteit van deze processen niet in een laboratorium nagebootst kan worden.

Titel studie: T cell receptor gene therapy of cancer

Adoptieve T cel immunotherapie voor de behandeling van kanker

DEC nummer: 2009.III.10.102

Achtergrond: “Adoptive transfer” van witte bloedcellen (met name T cellen) is een veelbelovende behandeling voor verscheidene kwaadaardige tumoren. Moeilijkheden in de productie van T-cellen, die gericht zijn tegen moleculen op de tumorcellen van de patiënt, maken deze therapie vaak niet haalbaar. Om een snelle productie te faciliteren, kunnen T-cellen geprogrammeerd worden met genen, die coderen voor een tumorspecifieke T-cel receptor (TCR), het molecuul dat een T-cel zijn specificiteit geeft (TCR gentherapie). Hoewel de eerste klinische onderzoeken haalbaarheid en potentiële activiteit tegen tumoren van deze benadering lieten zien, werd er slechts in enkele patiënten een klinische respons gezien.

Doel/hypothese: Het demonstreren van de therapeutische werking en veiligheid van T cellen geherprogrammeerd met een gamma2-delta2 TCR. De verwachting is, dat deze cellen anti-tumor activiteit laten zien, terwijl ze normaal weefsel van de muis beschermen.

Opzet studie: In een preklinisch model zullen de onderzoekers humane T cellen, hergeprogrammeerd met een gamma2-delta2 TCR, overplaatsen in tumor dragende muizen. Op deze manier kunnen zij de verwijdering van tumorcellen en herkenning van normale cellen en weefsels door T-cellen met een gemodificeerde TCR in vivo bestuderen. Dit zal belangrijke informatie verschaffen voor de ontwikkeling van immunotherapeutische protocollen in experimentele, maar vooral ook in de klinische setting voor de behandeling van kanker.

Titel studie: Immuunmodulatie door Pfizer compounds in RA-PLNA

Effecten op het immuunsysteem van nieuwe Pfizer medicijnen

DEC nummer: 2009.III.10.103

Achtergrond: Medicijnallergie (en autoimmunitet) staan bekend als de belangrijkste oorzaak voor het mislukken van nieuw ontwikkelde potentiële medicijnen, vaak in een laat stadium (op het moment dat ze in de mens getest zouden gaan worden) en 5-20% van de medicijngebruikers lijden aan de een of andere vorm van medicijnallergie, die varieert van matig tot uiterst serieus bijvoorbeeld in geval van leverschade. Een deel van het immunotoxicologisch onderzoek richt zich op het verkrijgen van meer kennis omtrent mechanismen om zo ook betere voorspellende modellen te ontwikkelen. Bij deze afdeling immunotoxicologie is op deze wijze een teststrategie ontwikkeld waarmee nagegaan kan worden of kandidaat-medicijnen een ongewenste reactie oproepen of niet.

Doel/hypothese: Het bepalen of vijf nieuwe verbindingen van het bedrijf P. het immuunsysteem beïnvloeden. Er wordt bepaald of deze stoffen immuunreacties opwekken of overgevoeligheid kunnen veroorzaken.

Opzet studie: Muizen krijgen de stof toegediend samen met een reporter-antigen. Na een week worden de drainerende lymfeklieren geïsoleerd. Het aantal cellen in de klieren wordt bepaald alsmede de hoeveelheid cellen die antilichamen produceren tegen het reporter-antigen.

Titel studie: Effect of WT-Galectin-1 vs Stabilized-Galectin-1 in colitis

Effect van natuurlijk Galectine vs gestabiliseerd Galectine op het verloop van chronische darmontsteking

DEC nummer: 2009.III.02.016

Achtergrond: Er zijn aanwijzingen dat de stabiele vorm van Galectine-1 effectiever is dan de natuurlijke vorm van Galectine in het genezen van ontstekingsaandoeningen. Dit is met name aangetoond in een proefdiermodel voor diabetes. Eerder is aangetoond dat natuurlijk Galectine-1 ook effectief is in experimentele colitis (in muizen). Het is niet bekend of de gestabiliseerde vorm effectiever is, maar de verwachting is dat dit wel zo is op basis van het feit dat de stabiele vorm langer aanwezig zal zijn.

Doel/hypothese: Er is in de afgelopen decennia een toename van chronische darmontstekingen, zoals colitis, waargenomen. De belasting voor patiënten met deze ziekte is aanzienlijk. De hypothese is dat de stabiele vorm van Galectine bij gebruikte doseringen effectiever is in het voorkomen van colitis dan de natuurlijke (niet stabiele) vorm.

Opzet studie: Muizen worden onderverdeeld in 5 groepen van 10 dieren per groep. Het experiment gaat uit van een controlegroep (die geen galectine-1 ontvangt) en voor zowel de natuurlijke vorm van Galectin-1 als de stabiele vorm van Galectin-1 een lage en hoge dosis groep. Proefdieren zijn nodig omdat de effectiviteit van potentiële geneesmiddelen op het ziekteproces van colitis niet met alternatieve methoden (in vitro of humaan) te bestuderen is.

Titel studie: Epidural analgesia in an equine clinical lameness model

Epidurale pijnstilling in een acuut kreupelheidsmodel bij het paard

DEC nummer: 2009.III.10.104

Achtergrond: Bij paarden treedt door bijv. verwondingen nogal eens een acute ontstekingsreactie op in een gewricht. Hierbij heeft het paard bijna altijd een klinisch duidelijke kreupelheid, gepaard gaande met pijn. Verder kunnen blijvende veranderingen in het gewricht optreden als de ontstekingsreactie niet adequaat behandeld wordt. In deze studie wordt, met behulp van een acuut kreupelheidsmodel, de effectiviteit van epiduraal toegediende opiaten onderzocht. Hiervoor worden verschillende parameters onderzocht om het effect van de pijnstilling zo objectief mogelijk meetbaar te maken.

Doel/hypothese: Effectiviteit van epiduraal toegepaste pijnstillers in een acuut kreupelheidsmodel in het paard bepalen. De hypothese is dat de toediening van epiduraal morfine leidt tot een vermindering van de ontstekingsreactie in het gewricht en tot een verminderde pijnlijkheid van het paard.

Opzet studie: Het onderzoek wordt uitgevoerd bij Nederlandse warmbloed paarden. Er wordt met behulp van een tijdelijk kreupelheidsmodel gekeken naar het effect van epidurale pijnbestrijding, waarbij elk paard 2 keer gebruikt wordt. Een keer wordt het paard in de behandelgroep gebruikt, waarbij morfine wordt toegediend. Als controle wordt elk paard ook een keer in de controle groep gebruikt, waarbij een placebo wordt toegediend. Hierbij wordt een keer het linker achterbeen gebruikt en een keer het rechter achterbeen. Omdat dit onderzoek niet in een laboratorium kan worden gesimuleerd wordt het onderzoek in levende paarden uitgevoerd. Er wordt gekeken naar een spectrum van verschillende pijn-parameters.

Titel studie: The effect of different types of anti-tumor therapy on the release of bone marrow derived progenitor cells and their influence on tumor growth and metastasis formation

Het effect van verschillende anti-tumor behandelingen op het vrijkomen van voorloper vaatwandcellen uit het beenmerg, en hun invloed op tumor groei en uitzaaiing

DEC nummer: 2009.III.10.105

Achtergrond: Patiënten met kanker worden vaak behandeld met chemotherapie, om de tumorgroei en uitzaaiing tegen te gaan. Voor een goede toepassing is inzicht in tumorgroei en uitzaaiing nodig. Uit recent onderzoek blijkt dat bij de uitzaaiing van tumoren voorloper vaatwandcellen betrokken zijn afkomstig uit het beenmerg. Daarnaast is gebleken dat bepaalde vormen van chemotherapie het vrijkomen van de voorloper vaatwandcellen stimuleert. Het is nog onduidelijk wat het vrijkomen van deze cellen betekent en of deze cellen bijdragen aan de vorming van uitzaaiingen, maar als dat zo is, dan kan dit verstrekkinge gevolgen hebben voor de behandeling.

Doel/hypothese: De onderzoekers denken dat de voorloper vaatwand cellen die na chemotherapie uit het beenmerg vrijkomen, kunnen leiden tot het ontstaan en uitgroeien van metastasen. In een situatie waar de gunstige effecten van chemotherapie niet aanwezig zijn (zoals bij resistente tumoren), zouden deze negatieve effecten mogelijk kunnen leiden tot meer uitzaaiingen en daarmee tot een slechtere prognose voor de patiënt.

Opzet studie: De onderzoekers zullen de bevinding dat chemotherapie onder bepaalde omstandigheden kan leiden tot een toename van het aantal uitzaaiingen verder onderzoeken. Ze gebruiken hiervoor 2 modellen. In het eerste model wordt eerst chemotherapie toegediend en daarna tumorcellen. In dit model kunnen ze precies onderzoeken welke cellen verantwoordelijk zijn en hoe ze die cellen kunnen remmen. In het tweede model laten ze een resistente tumor groeien in een muis om de menselijke situatie zo goed mogelijk na te bootsen. Onderzoek bij muizen is noodzakelijk om meer inzicht te geven in deze processen. Aan de hand van deze resultaten kunnen studies in mensen opgezet worden en zo kan de behandeling verbeterd worden.

Titel studie: A longitudinal study of Clostridium difficile in a farrowing pen

Longitudinale studie naar Clostridium difficile in een kraamstal op een Nederlands varkensbedrijf

DEC nummer: 2009.III.10.106

Achtergrond: Clostridium difficile is de belangrijkste oorzaak van ziekenhuis geassocieerde diarree bij mensen. Er wordt wereldwijd en ook in Nederland een toename gezien van het aantal gevallen van infecties met CD bij mensen. Het is nog onbekend hoe deze toename verklaard kan worden.

Aangezien CD ook bij jonge biggen (van 1 tot 7 dagen oud) voorkomt, wordt er gedacht dat er

mogelijk sprake is van overdracht van de bacterie van varken op mens, hoewel vice versa overdracht ook een mogelijkheid zou kunnen zijn. Er is nog heel weinig bekend over hoe en wanneer jonge biggen geïnfecteerd raken.

Doel/hypothese: Achterhalen of jonge biggen via de zeug en/of via de omgeving van de biggen geïnfecteerd raken. Tevens kan worden bepaald wanneer jonge biggen voor het eerst CD-sporen uitscheiden.

Opzet studie: Op één varkensbedrijf zullen vanaf een week vóór de partus de zeug en de omgeving bemonsterd worden op *Clostridium difficile*. De zeug wordt bemonsterd door anaal wat verse mest af te nemen. Vanaf de partus zullen de biggen, de omgeving en de zeug bemonsterd worden totdat de biggen positief worden bevonden op CD. Het bemonsteren van de biggen vindt plaats door voorzichtig anaal een wattenstaaf in te brengen. De resultaten van de studie zullen geanalyseerd worden om te bepalen hoe de overdracht van CD tijdens de kraamperiode verloopt. Daarnaast zullen de gevonden ribotypes geanalyseerd worden om de genetische relatie van de gevonden CD isolaten te bepalen.

Titel studie: The influence of GGRP-evoked fast calcium transients on dgranulatory properties of muse bone marrow derived mucosal mast cells

Mechanismen van bacteriële translocatie tijdens acute pancreatitis

DEC nummer: 2009.III.11.108

Achtergrond: Acute pancreatitis, de ontsteking van de alvleesklier, is een ziekte die zeer ernstig kan verlopen. Infecties kunnen de kans op overlijden verhogen tot 70%. Deze infecties worden veelal veroorzaakt doordat bacteriën door de darmwand heen ("bacteriële translocatie") in het lichaam terecht komen. De darmwand vormt normaal een barrière voor de bacteriën, maar tijdens acute pancreatitis kunnen stoffen uit bepaalde cellen in de darmwand (mestcellen) deze barrière afbreken.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is om meer inzicht te krijgen in het mechanisme van activatie van de mestcellen door neuropeptiden. Dit is van belang om inzicht te krijgen in het mechanisme van bacteriële translocatie.

Het eiwit Calcitonine Gene Related Peptide (CGRP) en Substance P verhogen de gevoeligheid van de mucosale mestcellen. Dit leidt tot een verlaagde drempel voor het vrijkomen van bepaalde stoffen uit deze mestcellen.

Opzet studie: Het onderzoek wordt verricht aan cellen die worden opgekweekt uit de het beenmerg van gezonde, onbehandelde muizen. De verkregen cellen worden blootgesteld aan de eiwitten CGRP en Substance P en door middel van microscopische technieken getest op hun activiteit en het vrijkomen van bepaalde enzymen. Door verschillende incubatietijden en herhaalde blootstelling wordt getracht te karakteriseren hoe deze cellen worden geactiveerd door CGRP en Substance P.

Titel studie: Lange termijn (48 maanden) effecten (kraakbeenschade, sbchondrale botveranderingen, synoviale ontstekingen en pijn/functie) in het Groove model voor artrose
Lange termijn karakteristiek van het 'Groove model' als experimenteel model voor artrose in de hond
DEC nummer: 2008.III.10.100

Achtergrond: Artrose (gewrichtsslijtage) is een aandoening die een steeds groter gedeelte van de bevolking treft. Genezing is (nog) niet mogelijk. De behandeling bestaat uit het bestrijden van klachten en uiteindelijk is de enige optie vaak een gewrichtsvervangende operatie. Daarnaast is er beperkt inzicht in het ontstaan en ontwikkeling van artrose.

Omdat artrose moeilijk te onderzoeken is in mensen zijn diermodellen onontbeerlijk om meer inzicht in het ontstaan en de behandeling van artrose te krijgen. Een voorwaarde van zo'n diermodel is dat het zo dicht mogelijk de humane situatie benadert om de extrapolatie van de gegevens naar de humane situatie te vergemakkelijken.

Doel/hypothese: In onderhavig onderzoek willen de onderzoekers het Groove model, een artrose model in de hond, verder karakteriseren. Dit model is gebaseerd op het aanbrengen van chirurgische schade in combinatie met geïntensifieerde belasting.

Opzet studie: Tot op heden is er een (beperkte) follow-up van maximaal 40 weken met dit model gedaan. Hoewel dit tot degeneratieve verschijnselen in het gewricht leidt overeenkomstig met humane artrose, is het aantonen van volledige ontwikkelde artrose in dit model noodzakelijk om het model daadwerkelijk te kunnen valideren als artrose model.

Titel studie: Evaluation of 5 commercially available detection methods for Clostridium difficile in neonatal piglets

Evaluatie van 5 verschillende commercieel verkrijgbare detectie methoden voor Clostridium difficile in biggen van 1 tot 7 dagen oud

DEC nummer: 2007.III.11.109

Achtergrond: Clostridium difficile (CD) is de belangrijkste oorzaak van ziekenhuis geassocieerde diarree bij mensen. Er wordt wereldwijd en ook in Nederland een toename gezien van het aantal gevallen van infecties met CD bij mensen. Het is nog onbekend hoe deze toename verklaard kan worden. Aangezien CD ook bij jonge biggen (van 1 tot 7 dagen oud) voorkomt, wordt er gedacht dat er mogelijk sprake is van overdracht van de bacterie van varken op mens, hoewel vice versa overdracht ook een mogelijkheid zou kunnen zijn. Er is nog weinig bekend over hoeveel de bacterie voorkomt bij varkens en hoe deze het best aangetoond kan worden.

Doel/hypothese: Om meer inzicht te krijgen in het voorkomen van CD bij varkens, het verloop van de infectie en mogelijke overdracht zal eerst een evaluatie van de methode om de bacterie aan te tonen moeten plaatsvinden. Doel is om na evaluatie van de verschillende testen te besluiten welke detectiemethode het best kan worden gebruikt om biggen met CD op te sporen.

Opzet studie: Op verschillende varkensbedrijven met diarreeproblemen wordt biggenpoep verzameld van biggen met en zonder diarree. De monsters worden bewaard op 2-4°C en verwerkt binnen 48 uur na monstername. Vervolgens worden deze monsters onderworpen aan 5 verschillende commerciële testen voor CD, wordt getest of er gifstoffen van de bacterie in de poep zitten door een giftest op een cellijn en wordt er een kweek gemaakt van de poep om de bacterie aan te tonen. In totaal zullen er 475 monsters verzameld worden. Daarna zullen de resultaten geanalyseerd worden om te bepalen welke detectiemethode het beste is.

Titel studie: The effect of different types of anti-tumor therapy on the release of bone marrow derived progenitor cells and their influence on tumor growth and metastasis formation

Het effect van chemotherapie en andere anti-tumor behandelingen op het metastase vorming

DEC nummer: 2009.III.11.110

Achtergrond: Patiënten met kanker worden behandeld met verschillende vormen van therapie, waaronder chemotherapie, om de tumorgroei en uitzaaiing tegen te gaan. Voor een goede toepassing is inzicht in tumorgroei en uitzaaiing nodig, omdat is gebleken dat een relatief grote groep patiënten niet reageert op de therapie. Soms wordt in deze patiënten zelfs versnelde progressie van de ziekte gezien.

Uit onderzoek blijkt dat bij de uitzaaiing van tumoren voorlopercellen betrokken zijn afkomstig uit het beenmerg. De onderzoekers weten dat chemotherapie ervoor kan zorgen dat deze voorlopercellen uit het beenmerg komen. Het is nog onduidelijk wat het vrijkomen van deze cellen betekent voor het ontstaan van uitzaaiingen.

Doel/hypothese: De onderzoekers focussen op de effecten die chemotherapie kan hebben op deze beenmergcellen en op de betekenis ervan voor uitzaaiing. Daarnaast willen ze andere mechanismen onderzoeken waardoor chemotherapie eventuele nadelige gevolgen kan hebben voor de patiënt, door de voortgang van kanker te bevorderen.

Opzet studie: De onderzoekers gebruiken een muismodel waarin ze de effecten van chemotherapie kunnen bestuderen, zonder dat er effecten op tumorcellen zijn. Daardoor kunnen ze nabootsen wat er gebeurt in patiënten met tumoren die resistent zijn voor chemotherapie, en dus niet reageren. In dit model kunnen ze zien wat voor effect chemotherapie nog meer heeft behalve het aanvallen van tumorcellen. De onderzoekers proberen daarmee combinatietherapieën te vinden die de chemotherapie effectiever maken. Onderzoek bij muizen geeft de onderzoekers de mogelijkheid om te onderzoeken wat er exact gebeurt in patiënten met snelle progressie, en is noodzakelijk om de behandeling voor deze groep patiënten te kunnen verbeteren.

Titel studie: Safety of radiofrequency ablation of the pancreas in a porcine model

Veiligheid van radiofrequente ablatie (RFA) bij toepassing op de pancreas in een varkensmodel

DEC nummer: 2009.III.11.111

Achtergrond: Bij 80% van de patiënten met pancreaskanker is chirurgische resectie niet mogelijk. Daarbij zijn er geen andere behandelingsopties voor deze patiënten. RFA is een nieuwe techniek die effectief blijkt te zijn in levertumoren. RFA beschadigt cellen door hittevorming.

Doel/hypothese: Het onderzoeken van de veiligheid van RFA op de pancreas. Met deze studie zal het effect van RFA op de pancreas en op de omliggende organen en bloedvaten worden vastgesteld.

Opzet studie: Het varken heeft anatomisch grote overeenkomsten met de mens. Om de effecten van RFA op de pancreas en omliggende organen te onderzoeken worden varkens geopereerd en zullen op verschillende locaties ablaties van het pancreas gedaan worden. Vervolgens zal de pancreas verwijderd worden met de omliggende organen en door de patholoog bekeken worden.

Titel studie: Anti-amyloidcytotoxicity compound behandeling van hIAPP(ObOb) transgene muizen: een effectieve therapie voor type 2 diabetes mellitus?

Behandeling voor amyloid-gerelateerde celdood in hIAPP(ObOb) transgene muizen: een effectieve therapie voor type 2 diabetes mellitus?

DEC nummer: 2009.III.11.112

Achtergrond: Type 2 diabetes mellitus (ouderdomssuikerziekte) is een chronische ziekte, met verschillende, ernstige complicaties. Het is een van de belangrijkste oorzaken voor hart- en vaatziekten, waar ongeveer 75% van deze patiënten aan overlijdt. De ziekte kan wel worden behandeld, maar (nog) niet genezen. Op weefselniveau wordt type 2 diabetes gekenmerkt door eiwitafzettingen in de eilandjes van Langerhans in de alvleesklier. De bouwsteen van dit "eilandjesamyloid" is het eiwit IAPP (islet amyloid polypeptide) dat door de eilandjes bèta cellen (die ook insuline maken) wordt geproduceerd. Vorming van eilandjesamyloid is geassocieerd met dood van bèta cellen en het ontstaan van een insuline tekort.. Er zijn stoffen (compounds) ontwikkeld die dood van cellen als gevolg van amyloidvorming kunnen remmen.

Doel/hypothese: In vooronderzoek met cellen hebben de onderzoekers aangetoond dat dit ook geldt voor IAPP-gemedieerde dood van insuline-producerende bèta cellen. Nu wordt onderzocht of de meest veelbelovende compound ook gunstige effecten heeft in een muismodel voor IAPP-gemedieerde bèta celdood bij type 2 diabetes.

Opzet studie: Humane IAPP expressie in pancreaseilandjes van humane IAPP transgene muizen leidt tot amyloidvorming, met name bij overgewicht. Dit proces wordt bevorderd door deze muizen op hoog-vet dieet te zetten of in te kruisen met de Ob-muis. Vervolgens wordt gedurende een aantal maanden de compound (en als controle het oplosmiddel hiervan) toegediend. Op bepaalde tijdstippen wordt bloed afgenomen voor bepaling van de concentraties glucose, HbA1c, insuline en IAPP. Na afloop van de behandeling wordt er in de alvleesklier gekeken naar de hoeveelheid gevormd amyloid, alsmede naar de mate van dood van bèta cellen, insuline-, glucose- en HbA1c concentraties in het bloed (therapeutisch effect).

Titel studie: Adequate biestverstrekking aan kalveren in de praktijk

Adequate biestverstrekking aan kalveren in de praktijk

DEC nummer: 2009.III.11.113

Achtergrond: In de praktijk wordt op veel manieren biest verstrekt aan kalveren. Helaas niet altijd met het gewenste resultaat. Doordat de bedrijven steeds groter worden is het belangrijk om tot een goed en praktisch protocol te komen. De literatuur biedt hiervoor echter onvoldoende houvast.

Daarom zal nu op praktijkbedrijven getest worden welke van de methoden die op dit moment door de veehouders gebruikt worden, voldoende hoge concentraties aan antistoffen levert bij de kalveren.

Doel/hypothese: Dit onderzoek zal moeten leiden tot een praktisch protocol, dat ingezet kan worden op alle melkvee bedrijven

Opzet studie: Op melkveebedrijven in de praktijk zal een enquête worden afgenomen over de manier van biestverstrekking. Op elk van die bedrijven zal bij een vijftal kalveren het gehalte aan afweerstoffen bepaald worden in het bloed. Op deze wijze zullen de onderzoekers achterhalen welke methode in de praktijk een voldoende afweer biedt aan de kalveren.

Titel studie: Fijn stof en gezondheid: werkingsmechanisme onderzocht in een luchtwegallergie model

DEC nummer: 2009.III.11.114

Achtergrond: Fijn stof is een vorm van deeltjesvormige luchtverontreiniging en ontstaat door processen in bijvoorbeeld het verkeer of de industrie. Epidemiologisch onderzoek heeft uitgewezen dat er een verband is tussen blootstelling aan fijn stof in de buitenlucht en acute luchtwegklachten en hart- en vaatziekten. Het werkingsmechanisme achter deze gezondheidseffecten is nog grotendeels onbekend. Zo is bijvoorbeeld nog niet duidelijk wat voor effecten worden veroorzaakt door verschillende soorten fijn stof (kleine deeltjes, grote deeltjes, metalen, roet) of door deeltjes van verschillende groottes.

Doel/hypothese: Het onderzoeken van de effecten van fijn stof op de luchtwegen, het hart- en bloedvaten. De hypothese hierbij is dat fijn stof verzameld op verschillende locaties (met verschillende eigenschappen) ook verschillende werkingsmechanismen zal hebben. De onderzoeksresultaten kunnen bijdragen aan het gericht aanpakken van luchtverontreiniging door fijn stof.

Opzet studie: Voor dit onderzoek is fijn stof verzameld op vijf verschillende locaties in Nederland (snelweg, stadstuin, verkeerskruispunt, treintunnel en boerderij) . Het fijn stof wordt onderzocht in het laboratorium, daarna wordt het toegediend aan zowel proefdieren als vrijwilligers. Proefdieren worden gebruikt, omdat het werkingsmechanisme hierin uitgebreider kan worden onderzocht dan in mensen. Voor dit onderzoek gebruiken de onderzoekers muizen, omdat hun afweersysteem sterk lijkt

op dat van de mens. Nadat ze zijn blootgesteld aan het verzamelde fijn stof, worden de longen, hart en bloedvaten onderzocht. De resultaten van de dierstudie zullen worden vergeleken met de resultaten van de vrijwilligersstudie.

Titel studie: Bepaling van sensitiserende dosis van allergie inducerende medicijnen

DEC nummer: 2008.III.08.087

Achtergrond: Medicijn allergie is moeilijk te voorspellen en staat volgens cijfers van FDA-USA bekend als de belangrijkste oorzaak voor het mislukken van nieuw te ontwikkelen medicijnen. Helaas wordt vaak pas in een laat stadium van medicijn ontwikkeling ontdekt. In het kader van een TIPharma project wordt in samenwerkingsverband onderzoek gedaan naar het voorkomen van ongewenste medicijneffecten en hoe deze te voorspellen zijn.

Doel/hypothese: Door middel van fundamenteel strategisch onderzoek naar vroege immunologische veranderingen een bijdrage leveren aan het vergroten van de kennis omtrent oorzaak van verschillende allergische aandoeningen die het gevolg zijn van blootstelling aan medicijnen.

Opzet studie: Het immuunsysteem bestaat uit een verschillende celtypen en organen die nauw met elkaar samenwerken. Het samenspel tussen deze factoren is nog niet na te bootsen buiten een levend organisme. Muizen zullen oraal worden behandeld met verschillende medicijnen icm een reporterstof. Na 21 dagen kunnen immunologische parameters worden uitgelezen.

Titel studie: Anti-SAP antilichaam behandeling van hIAPP transgene muizen: een effectieve therapie voor ouderdomsdiabetes (type 2 diabetes mellitus)?

DEC nummer: 2009.III.11.115

Achtergrond: Type 2 diabetes mellitus (ouderdomssuikerziekte) is een chronische ziekte, met ernstige complicaties. Het is een belangrijke veroorzaker van hart- en vaatziekten, waar ongeveer 75% van deze patiënten aan overlijdt. De ziekte kan wel worden behandeld, maar (nog) niet genezen. Op weefselniveau wordt type 2 diabetes gekenmerkt door eiwitafzettingen in de eilandjes van Langerhans in de alvleesklier. De bouwsteen van dit "eilandjesamyloid" is het eiwit IAPP (islet amyloid polypeptide) dat door de eilandjes bèta cellen (die ook insuline maken) wordt geproduceerd. Vorming van eilandjesamyloid is geassocieerd met bèta-celdood, het ontstaan van insulinetekort en verhoogde bloedsuikergehaltes. Het eiwit SAP is een universele component van alle soorten amyloid. Doel/hypothese: Antilichamen tegen SAP kunnen binden aan amyloid in muizen met systemische amyloidose, waarna dit amyloid door het lichaam wordt opgeruimd. Deze anti-amyloid therapie gaat nu ook bij de mens getest worden. Onderzocht wordt of SAP antilichamen ook SAP-bevattend eilandjesamyloid in het diabetes muismodel kan doen verdwijnen.

Opzet studie: Humane IAPP expressie in pancreaseilandjes van onze humane IAPP transgene muizen leidt tot amyloidvorming, met name bij overgewicht. Dit proces wordt bevorderd door de muizen op hoog-vet dieet te zetten. Vervolgens wordt humaan SAP eiwit ingespoten, dat bindt, en gebonden blijft, aan het amyloid. Enkele dagen later wordt een anti-humaan SAP antilichaam ingespoten, dat bindt aan het SAP in het amyloid. Dit moet een mechanisme induceren waardoor aanwezig amyloid door het lichaam wordt verwijderd. Effecten van de verwachte amyloid-verwijdering op insuline- en glucose concentraties in het bloed van behandelde muizen zullen ook worden bepaald (therapeutisch effect).

Titel studie: Targeting of PEGylated colchine-derived prodrugs in cancer

De effectiviteit van vascular disrupting agents (VDAs) met een lange bloedschietijd

DEC nummer: 2009.III.11.117

Achtergrond: Vascular Disrupting Agents (VDAs) zijn een relatief nieuwe groep van anti-kanker medicijnen waarvan de werking specifiek berust op de (tijdelijke) binding aan het eiwit tubuline. Dit heeft tot gevolg dat de cellen die afhankelijk zijn van dit eiwit (zoals onvolwassen, snel delende kanker endotheelcellen), veranderen van vorm en soms sterven. Deze verandering in vorm leidt tot een slechte aaneensluiting van de endotheelcellen (cellen die bloedvaten bekleden) en bloedstolling in het bloedvat. Vervolgens leidt deze stolling tot afsluiten van de bloedvaten en een gebrek aan zuurstof en voedingsstoffen voor de kankercellen, waardoor deze massaal zullen sterven.

Doel/hypothese: Door medicijnen 'in te pakken' in bv liposomen of door ze zo te veranderen dat ze groter worden, worden ze specifiek naar tumorweefsel gebracht. Deze aanpak zou de effectiviteit van VDAs kunnen verhogen.

Opzet studie: Omdat tumorweefsel een combinatie is van meerdere celsoorten die 'samenwerken' voor de ontwikkeling van een tumor, kunnen antikanker medicijnen in principe nooit geheel onderzocht worden zonder het gebruik van groeiende tumoren in dieren. In het bijzonder voor het onderzoek met VDAs is een bloedcirculatie noodzakelijk, omdat deze medicijnen aangrijpen op endotheelcellen, en hun werking afhankelijk is van het wegvallen van deze circulatie. In dit onderzoek brengen de onderzoekers tumorcellen in bij muizen, waardoor zij een tumor zullen ontwikkelen. Daarna behandelen de onderzoekers deze muizen met hun VDAs die zodanig gemaakt zijn dat ze een specifieke ophoping in tumorweefsel zullen laten zien.

Titel studie: Differentiatie en activatie van humane ontstekingsremmende T-cellen (Treg) in allo-transplantatie

Ontwikkeling van effectieve en veilige immuuntherapie voor de behandeling van verschillende soorten bloedkanker

DEC nummer: 2009.III.12.118

Achtergrond: Bloed- en beenmergkanker kan worden behandeld met een stamceltransplantatie met daarin afweer(=immuun)cellen van een gezonde donor. Dit gaat vaak gepaard met ernstige afstotingsreacties. Hierdoor komen bijvoorbeeld oudere patiënten niet in aanmerking voor een SCT. In muizen is aangetoond dat dit ongewenste neveneffect bestreden kan worden door toediening van ontstekingsremmende T-cellen (Treg cellen) die het immuunsysteem van nature bevat (naast de cellen die de ontsteking veroorzaken). Er zijn verschillende mogelijkheden om dergelijke gespecialiseerde cellen te verkrijgen. Echter, deze verschillende cellen zijn niet allemaal even effectief als ontstekingsremmer.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen de ontwikkeling van een efficiënte en veilige immuuntherapie met cellen een stap dichterbij klinische toepassing brengen door het risico op heftige ontstekingen bij afstotingsreacties in te perken met ontstekingsremmende cellen. Verschillen tussen sterk en zwak ontstekingsremmende cellen kunnen aanwijzingen geven voor het ontwikkelen van zo krachtige mogelijke therapie met Treg cellen.

Opzet studie: In muizen, met een verzwakt afweersysteem, kunnen humane PBM cellen getransplanteerd worden om een stamceltransplantatie na te bootsen. De immuuncellen die GvH veroorzaken en de ontstekingsremmende Treg cellen worden na transplantatie onderzocht op eigenschappen die kenmerkend zijn voor remming en inductie van ontsteking.

Titel studie: Testen protocol wangslimvlies afname voor DNA isolatie tbv genoom screening

Testen van een protocol voor wangslimvlies afname voor DNA isolatie voor het opzetten van een DNA bank van rashonden

DEC nummer: 2009.III.12.119

Achtergrond: Dit is een vooronderzoek van een project waarbij een DNA bank van alle rashonden in Nederland wordt opgericht om in de toekomst nieuwe ontwikkelingen op het gebied van DNA technologie snel te kunnen toepassen zonder dat voor iedere erfelijke ziekte opnieuw het benodigde DNA van zieke dieren en gezonde controles moet worden verzameld. Dit vooronderzoek is bedoeld om de meest efficiënte en voor honden minst belastende wijze van DNA isolatie te onderzoeken. Het uitgangspunt is dat dit met wangslimvlies in plaats van bloed mogelijk is.

Doel/hypothese: Met DNA geïsoleerd uit wangslimvlies dat is verzameld met een borsteltje kan voldoende DNA (kwalitatief en kwantitatief) worden verzameld om relevant DNA onderzoek naar erfelijke ziekten bij honden te doen.

Opzet studie: Bij zes proefhonden zal met een commercieel wangslimvlies borsteltje wangslimvlies materiaal worden verzameld voor DNA isolatie. Bij alle honden zal driemaal met een week tussentijd materiaal worden verzameld waarbij het borsteltje met geringe krachtoefening drie, zes of tien maal heen en weer zal worden bewogen langs de binnenzijde van de mond (het wangslimvlies). Het schema zal in verschillende volgordes wordt toegepast (3-6-10, 10-6-3). Beurtelings wordt aan de linker of rechterzijde bemonsterd zodat er twee weken herstel mogelijk is tussen de borstelbehandelingen. Zes weken na afloop wordt een tweede type borsteltje getest volgens hetzelfde protocol voor DNA analyse. In muizen, met een verzwakt afweersysteem, kunnen humane PBM cellen getransplanteerd worden om een donor lymphocyte transplantatie na te bootsen. De T cellen die van nature voorkomen in de patiënt kunnen hier dus gebruikt worden.

Titel studie: Graft-versus-Tumor (GvT) effecten bij de toepassing en regulatie van immuuntherapie voor de behandeling van hematologische tumoren

Ontwikkeling van effectieve en veilige immuuntherapie voor de behandeling van bloedkanker

DEC nummer: 2009.III.12.120

Achtergrond: Bloed- of beenmergkanker kan in principe effectief worden behandeld met een stamceltransplantatie (SCT). Doordat zich in het transplantaat afweer(=immuun) cellen van de donor

bevinden gaat dit vaak gepaard met ernstige afstotingsreacties. Door bijwerkingen komen oudere patiënten niet in aanmerking voor een SCT.

Doel/hypothese: Door gebruik te maken van de T cellen uit de patiënten zelf en deze van de juiste T cell receptor te voorzien (die alleen de tumorcellen en niet normale weefsels herkent) is een belangrijke verbetering in zicht ter voorkoming van GvH (Graft versus Host).

Opzet studie: De onderzoekers willen de ontwikkeling van een efficiënte en veilige immuuntherapie met cellen een stap dichterbij klinische toepassing brengen door het risico op heftige ontstekingen bij afstotingsreacties in te perken met ontstekingsremmende cellen. Verschillen tussen sterk en zwak ontstekingsremmende cellen kunnen aanwijzingen geven voor het ontwikkelen van zo krachtige mogelijke therapie met T cel receptoren.

Titel studie: Pilot: Anti VEGF therapie als behandeling voor hematologische tumoren die buiten het beenmerg groeien

Ontwikkeling van immuuntherapie voor verschillende soorten bloedcel-kanker

DEC nummer: 2009.III.12.121

Achtergrond: Kanker kan effectief worden behandeld met afweer(=immuun)cellen van een gezonde donor. Dit gaat vaak gepaard met levensbedreigende ontstekingsreacties. In muizen is aangetoond dat dit bijeffect verminderd kan worden met speciale typen regulerende afweercellen van muizen.

Doel/hypothese: Muizencellen zijn niet altijd identiek aan mensencellen. De onderzoekers willen de ontwikkeling van een efficiënte en veilige immuuntherapie met cellen een grote stap dichterbij kliniek toe brengen door regulerende cellen met afweercellen en kankercellen van menselijke oorsprong te testen.

Opzet studie: Het functioneren van het menselijk afweersysteem en groei van kanker zijn zo complex dat de werking van immuuntherapie niet onderzocht kan worden in 'reageerbuizen'. Daarom moeten studies in levende dieren worden gedaan. Proefdieren (muizen) bieden de mogelijkheid om therapieën met humane cellen te testen voor toepassing in mensen.

Titel studie: Combinaties van SIRNA's om angiogenese te remmen

Stopzetten van specifieke eiwit aanmaak met als doel het remmen van tumorgroei

DEC nummer: 2009.III.12.122

Achtergrond: Kleine stukjes RNA, siRNA's, kunnen in principe ieder eiwit specifiek remmen.

Tumorgroei is afhankelijk van de aanmaak van nieuwe bloedvaten, angiogenese. Het eiwit Rac1 speelt een belangrijke rol in dit proces en is daarom een geschikt therapeutisch doelwit.

Doel/hypothese: Het remmen van de aanmaak van nieuwe tumor bloedvaten en de daarmee gerelateerde tumorgroei d.m.v. het stopzetten van de productie van het eiwit Rac1.

Opzet studie: In dit onderzoek worden de mogelijkheid getest om met siRNA de aanmaak van het Rac1 eiwit te remmen en wordt onderzocht wat hiervan de gevolgen zijn op tumorgroei.

Titel studie: Is the osteoinductive capacity of BMP-7 in combination with heparin better than the osteoinductive capacity of BMP-7 alone ?

Is de botvorming door BMP-7 beter als het gebonden wordt aan heparine dan aan collageen is gebonden, dan wanneer het gebonden wordt aan collageen zonder heparine ?

DEC nummer: 2009.III.12.123

Achtergrond: Botgenezing verloopt bij ca 10 % van alle patiënten met breuken niet goed. Eén van de behandelingsmogelijkheden is het gebruik van bone morphogenetic proteins (BMPs), eiwitten die van nature in het bot voorkomen en die botvorming kunnen opwekken. Er zijn twee belangrijke nadelen aan verbonden. Ten eerste is de effectiviteit van deze eiwitten niet 100 %, en ten tweede zijn ze duur. Deze nadelen hebben deels te maken met de korte halfwaardetijd van deze eiwitten. Een verbetering hiervan zou de effectiviteit kunnen verbeteren en de kosten kunnen afnemen. Door het binden van heparine aan collageen wordt de binding van BMPs aan de drager, het collageen, waarschijnlijk beter. Doel/hypothese: Het doel van deze studie is te onderzoeken of de botvorming door BMP-7 positief wordt beïnvloed door het eiwit te binden aan heparine dat aan collageen gebonden is, en of de dosering daarmee kan worden verlaagd.

Opzet studie: Bij het beoordelen van botvorming zijn verschillende modellen beschreven. De vertaling van in vitro onderzoeken naar in vivo studies laat met name bij de botgenezing vaak te wensen over. De botvorming wordt beoordeeld in ratten, waar het preparaat onderhuids wordt geïmplanterd, op

een plaats waar geen bot aanwezig is. In een holte vindt aangroei van specifieke cellen plaats onder invloed van het eiwit, waardoor botvormende cellen worden gevormd. Na enkele weken wordt gekeken hoeveel bot er gevormd is. Om het aantal dieren te verminderen worden in ieder dier op twee plaatsen pockets gecreëerd. Meer implantaten per dier is niet haalbaar in verband met het ongerief voor de dieren.

Titel studie: Magnetic Resonance Imaging-guided High Intensity Focused Ultrasound Tumor Ablation: efficacy for tumor ablation in a VX2 tumor model

MRI-ondersteunde High Intensity Focused Ultrasound voor tumor ablatie in een VX2 tumor model
DEC nummer: 2009.III.12.124

Achtergrond: High intensity focused ultrasound (HIFU) is een veelbelovende techniek waarmee mbv van ultrasone geluidsgolven op compleet non-invasieve wijze tumoren vernietigd kunnen worden. Met deze techniek kunnen tumoren die niet te opereren zijn toch behandeld worden. MRI wordt gebruikt voor een goede beeldvorming tijdens de ablatie en om het behandelingsucces te interpreteren. Voordat HIFU in de klinische praktijk kan worden toegepast, is er meer onderzoek nodig naar het effect van deze techniek in de fysiologische situatie (in levend weefsel) en naar de meest accurate MRI techniek om het geableerde gebied in beeld te brengen. Een geschikt tumor model is het VX2 tumor model in konijnen.

Doel/hypothese: Onderzoeken of een nieuwe ablatie methode (continue sonificatie over een spiraalvormig traject) veilig, effectief en sneller is dan de conventionele methode (single point sonificatie). 2. Onderzoek naar het onderscheidend vermogen tussen vernietigd en levensvatbaar weefsel van verschillende MRI technieken en het vervolgen van de geableerde tumor in de loop van de tijd.

Opzet studie: De inzet van proefdieren is noodzakelijk omdat informatie over het effect van deze techniek in de fysiologische situatie (in levend weefsel) alleen te verkrijgen is via een proefdierstudie. In deze studie wordt een VX2 tumor in de achterpoot van een konijn geïnduceerd, die behandeld wordt met MRI-ondersteunde HIFU. Allereerst wordt gekeken of de nieuwe ablatie methode veilig en effectief is, daarna zal er meer onderzoek worden gedaan naar het onderscheidend vermogen tussen vernietigd en levensvatbaar weefsel van verschillende MRI technieken. Tevens zal gekeken worden naar de ontwikkeling van de geableerde tumor in de loop van de tijd.

Titel studie: The effect of Notch inhibition on the progression and metastasis of lobular breast carcinoma in mice

Het metastasespectrum van invasief lobulair carcinoom bij de muis: tumorinterventiestudies door inhibitie van Notch
DEC nummer: 2009.III.12.125

Achtergrond: Een op de negen westerse vrouwen ontwikkelt borstkanker waaraan 50 % overlijdt. Hiermee is borstkanker een van de belangrijkste doodsoorzaken onder vrouwen. Veel typen borstkanker reageren niet op de huidige therapieën wat leidt tot een hoog sterftegetal. Notch receptoren zijn celoppervlakte eiwitten die vaak afwijkend actief zijn in borstkanker. Notch eiwitten worden geactiveerd door eiwitplitsende enzymen. Remmers van deze enzymen zijn beschreven en worden momenteel gebruikt in de behandeling van T-cel leukemie waarbij Notch eiwitten een belangrijke rol spelen. In deze studie wordt onderzocht of in een dierexperimenteel model voor borstkanker, remming van Notch receptoractiviteit effect heeft op de groei en uitzaaiing van borstkanker.

Doel/hypothese: Het doel van deze studies is om een muismodel voor een specifieke vorm van borstkanker te gebruiken voor de ontwikkeling van therapieën gericht op remming van Notch activiteit.

Opzet van onderzoek: Borstkankercellijnen afgeleid van een muismodel voor invasief lobulair carcinoom dat veel lijkt op de menselijke variant worden teruggeplaatst in de flank van een muis op de plaats van de verwijderde borstklier. Tevens word een osmotisch pomp ingebracht waardoor een constante hoeveelheid Notch remmers aan de muis systemisch wordt afgegeven. Hierdoor is in de tijd het effect van Notch remming te meten op de ontwikkeling en uitzaaiing van deze agressieve borst tumoren in vivo.

Titel studie: Effecten van actieve kool op de chemische communicatie (door het alarmferomoon hypoxanthine-3-N-oxide tussen zebravissen

Effecten van actieve kool op de chemische communicatie tussen aquatische organismen

DEC nummer: 2009.III.12.126

Achtergrond: Bekend is dat actieve kool sterk (giftige) organische stoffen kan absorberen. Recentelijk is een nieuwe saneringsmethode ontwikkeld waarbij men actieve kool aan verontreinigde waterbodems toevoegt. Men is van plan om actieve kool binnenkort op veldschaal te gaan toepassen. De ecotoxicologische effecten van de toediening van actieve kool zelf zijn echter onbekend. Het is bijvoorbeeld onbekend of actieve kool ook andere, ecologisch relevante stoffen kan absorberen, bijvoorbeeld stoffen die worden gebruikt in de chemische communicatie tussen aquatische organismen. Chemische communicatie is echter van levensbelang. Een verstoorde chemische communicatie leidt uiteindelijk tot een verstoord ecosysteem.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is te onderzoeken of actieve kool de chemische communicatiestof hypoxanthine-3-N-oxide (H3NO) kan binden en of deze binding leidt tot een verminderde (schrik)respons in zebravissen. De schrikrespons door H3NO is geselecteerd omdat deze goed te meten is; de respons/stof vertegenwoordigt echter chemische communicatie in het algemeen. Opzet studie: Het experiment bestaat allereerst uit het valideren van de respons (kwantificeren van de schrikrespons veroorzaakt door H3NO) en vervolgens uit het testen of de respons aantoonbaar verminderd wordt na de toevoeging van verschillende concentraties van actieve kool aan de testaquaria. De studie zal ook gebruik maken van een aantal lagere diersoorten (kreeftachtige, watervlo), maar er is ervoor gekozen om vissen toe te voegen aan de proefopzet vanwege de behoefte aan chemische communicatiestoffen met een grotere/meer aromatische moleculaire structuur. De respons van dergelijke stoffen is mogelijk eenvoudiger te verstoren (en daardoor te meten) gezien hun sterkere binding aan actieve kool.

Vergunninghouder GENMAB:

Titel studie: Onderzoek effecten op subcutane tumoren met imaging technieken

Evaluatie van monoclonale antistoffen voor behandeling van kanker m.b.v. imaging in muizen.

DEC nummer: 2008.III.01.008/vervolg2

Antistoffen zijn ontwikkeld die specifiek aan tumorcellen binden en tumorgroei kunnen blokkeren met weinig bijwerkingen.

Doel/hypothese: Explorerend onderzoek om na te gaan hoe antistoffen aan tumorcellen binden en welk effect zij hebben op de vitaliteit van de cellen en op de bloedvoorziening van de tumor.

Opzet onderzoek: In muizen zullen menselijke tumorcellen geïmplant worden die onder de huid een tumor vormen (weinig ongerief) waarna de binding van antistoffen aan de tumor met optische imaging (niet-invasief) gevolgd zal worden.

Titel studie: Evaluatie in subcutane xenograftmodellen

Ontwikkeling van humane monoclonale antistoffen voor kankertherapie / evaluatie in subcutane xenograftmodellen

DEC nummer: 2009.III.06.044

Achtergrond: Dit project betreft de ontwikkeling van nieuwe monoklonale antistoffen voor gebruik in de behandeling van kanker bij mensen. De antistoffen zijn gegenereerd in een parallel project en geselecteerd op specifieke binding aan tumorcellen. In celkweek wordt bestudeerd hoe de antistoffen de groei van tumorcellen kunnen blokkeren.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is om kennis omtrent effectiviteit en therapeutisch mechanisme van tumorspecifieke antistoffen te verkrijgen ter voorbereiding en ondersteuning van klinische evaluatie in patiënten.

Opzet studie: Er zal onderzoek gedaan worden in xenotransplantatiemodellen, waarbij bij immuundeficiënte muizen humane kankercellen onderhuids geïmplant worden die vervolgens uitgroeien tot kleine tumortjes. Hierbij wordt gekeken naar de effectiviteit waarmee de antistoffen de tumorgroei remmen.

Titel studie: Onderzoek in micrometastasemodellen in muizen met optical imaging

Evaluatie humane monoclonale antistoffen voor kankertherapie

DEC nummer: 2009.III.08.075

Achtergrond: De ontwikkeling van nieuwe strategieën voor behandeling van kanker is belangrijk omdat de nu bestaande therapieën vaak falen. In dit project wordt immunotherapie met monoclonale antistoffen geëvalueerd. Hierbij wordt gebruik gemaakt van volledig humane antistoffen die in een parallel project ontwikkeld worden tegen tumorcellen en die bedoeld zijn voor klinische toepassing bij de mens. De mogelijke effectiviteit van deze antistoffen is in eerste instantie uitgebreid onderzocht in celkweek met humane kankercellen. De voorspellende waarde hiervan is echter beperkt.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is evaluatie van de therapeutische effectiviteit van humane monoclonale antistoffen in een in vivo model voor kanker.

Opzet studie: In deze studie zal in een transplantatie-tumormodel onderzoek gedaan worden naar de therapeutische effectiviteit van humane monoclonale antistoffen. Hierbij zullen humane tumorcellen die licht geven ingespoten worden bij muizen. Daarbij zal met een zeer lichtgevoelige camera gekeken worden (niet-invasief) naar de tumorontwikkeling in de muizen en de remming daarvan na toediening van antistoffen. Omdat er veel ervaring is met dergelijke modellen is de voorspellende waarde voor de mens vrij groot.

Vergunninghouder TU Twente:

Titel studie: Ectopic and orthotopic implantation of biomaterials with mesenchymal or embryonic stem cells in nude mice and rats

Implantatie van stamcellen gecombineerd met biomaterialen in naakte muizen of ratten

DEC nummer: 2007.III.02.018

Achtergrond: Bot- en kraakbeendefecten vormen een groot klinisch probleem. Miljoenen patiënten ondergaan jaarlijks een operatie voor bijvoorbeeld een heupprothese of voor slijtage in het kniegewricht. De afdeling Tissue Regeneration van de Universiteit Twente ontwikkelt nieuwe technologieën voor deze patiënten, gebruik makend van haar expertise in stamcelbiologie en materiaalkunde. In het algemeen zullen er humane cellen worden gekweekt op een biomateriaal (bijv hydroxyapatiet) en deze cel-biomateriaal constructen zullen worden getransplanteerd in bot- of kraakbeendefecten om zo het aangetaste weefsel te vervangen en de functie van het bot of kraakbeen optimaal te herstellen.

Doel/hypothese: Het doel van dit project is de in vivo validatie van nieuw ontwikkelde strategieën om bot- en kraakbeendefecten te genezen met behulp van een combinatie van biomaterialen en stamcellen.

Opzet studie: Tijdens de studies zullen diverse parameters worden onderzocht zoals verschillende kweekcondities van de stamcellen om bot- en kraakbeenvorming te induceren, kweekcondities om vaatingroei in het implantaat te stimuleren, diverse voorbehandelingen van de gekweekte cellen en nieuw ontwikkelde biomaterialen. Al deze experimenten hebben ten doel bot- en kraakbeenweefsel in het menselijk lichaam te herstellen.

Titel studie: Ectopic and orthotopic implantation of biomaterials with mesenchymal or embryonic stem cells in nude mice and rats

Implantatie van stamcellen gecombineerd met biomaterialen in naakte muizen of ratten

DEC nummer: 2007.III.02.018

Achtergrond: Bot- en kraakbeendefecten vormen een groot klinisch probleem. Miljoenen patiënten ondergaan jaarlijks een operatie voor het plaatsen van bijvoorbeeld een heup- of knieprothese. De afdeling Tissue Regeneration van de Universiteit Twente ontwikkelt nieuwe technologieën voor deze patiënten, gebruik makend van haar expertise in stamcelbiologie en materiaalkunde. In het algemeen zullen er humane cellen worden gekweekt op een biomateriaal (bijv hydroxyapatiet) en deze cel-biomateriaal constructen zullen worden getransplanteerd in bot- of kraakbeendefecten om zo het aangetaste weefsel te vervangen en de functie van het bot of kraakbeen optimaal te herstellen.

Doel/hypothese: Het doel van dit project is de in vivo validatie van nieuw ontwikkelde strategieën om bot- en kraakbeendefecten te genezen met behulp van een combinatie van biomaterialen en stamcellen.

Opzet studie: Tijdens de studies zullen diverse parameters worden onderzocht zoals verschillende kweekcondities van de stamcellen om bot- en kraakbeenvorming te induceren, kweekcondities om vaatingroei in het implantaat te stimuleren, diverse voorbehandelingen van de gekweekte cellen en nieuw ontwikkelde biomaterialen. Al deze experimenten hebben ten doel bot- en kraakbeenweefsel in het menselijk lichaam te herstellen.

Titel studie: Pathological mechanism and treatment possibilities for osteoarthritis

Onderzoek naar de onderliggende mechanismen en mogelijkheden voor de behandeling van osteoarthrose

DEC nummer: 2009.III.09.093

Achtergrond: De huidige behandeling van osteoarthritis is gericht op het bestrijden van symptomen en is niet curatief.

Doel/hypothese: Het doel van dit onderzoek is het verkrijgen van informatie over het ontstaan van osteoarthritis en het gebruiken van deze informatie voor het ontwikkelen van een curatieve behandeling van osteoarthritis.

Opzet studie: Met behulp van muismodellen zal de betrokkenheid van kandidaat genen bij het ontstaan van osteoarthrose onderzocht worden. Nieuwe stoffen zullen getest worden op het vermogen om kraakbeenschade te voorkomen en de toepassing van nieuwe biomaterialen in het gewricht zal nader onderzocht worden.

Vergunninghouder CellCoTec

Titel studie: Subcutaneous implantation in nude mice of primary chondrocytes co-implanted with Dermal Fibroblasts from Skin or Mesenchymal Stemcells from Fat and seeded on a biomaterial
Onderhuidse implantatie in de naakte muis van primaire kraakbeencellen (chondrocyten) gecombineerd met dermale fibroblasten van de huid of mesenchymale stamcellen uit vet of beenmerg, gezaaid op een biomateriaal

DEC nummer: 2007.III.09.115

Achtergrond: CellCoTec is een biomedisch start-up bedrijf, dat nieuwe (cel-) therapieën voor de behandeling van kraakbeendefecten ontwikkelt. Met de steeds hogere levensverwachting en verhoogde interesse in high impact sport activiteiten, groeit de populatie patiënten met een kraakbeendefect.

Doel/hypothese: Het doel is om therapieën beschikbaar te maken voor een grote groep veelal relatief jonge patiënten, die op dit moment onbehandelbaar zijn met conventionele technieken en nog niet in aanmerking komen voor een knieprothese. Eén van de belangrijkste componenten hiervoor is het verder ontwikkelen van de interoperatieve cel-technologie van CellCoTec.

Opzet studie: In deze pre-klinische studie willen de onderzoekers primaire kraakbeencellen, dus cellen die direct uit kraakbeenweefsel worden geïsoleerd, plaatsen in het kraakbeendefect van dezelfde patiënt waar in eerste instantie het kraakbeen is afgenomen. De cellen worden op een dragermateriaal gezaaid alvorens het in de defect wordt geplaatst. Maar, omdat je niet veel kraakbeen en dus cellen kunt afnemen om een totaal defect op te vullen met die geïsoleerde kraakbeencellen, combineren de onderzoekers de cellen met een tweede type cel, zoals bijvoorbeeld stamcellen (= meest primaire cel die zich tot zeer veel typen cel kan vormen) verkregen uit beenmerg of vet of huidcellen (dermale fibroblasten). Het is namelijk bekend dat primaire kraakbeencellen andere type cellen kunnen aansturen om kraakbeencel te worden. De vraag is nu ook: welk tweede type cel in combinatie met die primaire kraakbeencellen geeft nu de beste kraakbeenvorming?

Verder willen de onderzoekers in deze studie ook antwoord krijgen op de volgende vragen:

- Hoeveel cellen zijn nodig op het dragermateriaal om nog steeds goede kraakbeenvorming te krijgen?
- Welke methode om de zaai-efficiëntie van de cellen op het dragermateriaal te verhogen geeft nog steeds goede kraakbeenvorming?
- Welke celratio (= % primaire kraakbeencellen versus tweede celtype) geeft de beste kraakbeenvorming?
- Wat is het effect van de verschillende methoden om in een korte tijdsperiode primaire kraakbeencellen of de tweede type cellen te isoleren op de kraakbeenvorming? Dit, omdat de behandeling uitgevoerd zal worden binnen het tijdsbestek van de knieoperatie zelf (1-1,5uur) en de standaard methode voor kraakbeencel isolatie 16-24uur duurt en deze isolatiestap versneld moet worden.

Vergunninghouder NUTRECO

Titel studie: Testen van een nieuwe mycotoxinebinder die de schadelijke effecten van mycotoxinen bij speenbiggen reduceert

DEC nummer: 2009.III.09.088

Achtergrond: Mycotoxinen zijn natuurlijke door veldschimmels geproduceerde toxinen die veevoedergrondstoffen besmetten. Mycotoxinen tasten de gezondheid en het welzijn van dieren aan. In deze proef wordt een nieuw product getest op de effectiviteit om mycotoxinen te binden waardoor de mogelijk schadelijke effecten op het dier kunnen worden geminimaliseerd.

Doel/hypothese: De werkzaamheid van een mycotoxinenbinder testen.

Opzet studie: Speenvarkens worden aan mycotoxinen besmet voer blootgesteld dat al dan niet mycotoxinebinder bevat. Hierbij ligt het mycotoxine gehalte onder de wettelijke norm. De werkzaamheid van de toxinebinder wordt beoordeeld door gedrag observatie, voeropname, groei alsmede verschillende biomarkers te meten.

Titel studie: Gezondheidsonderzoek bij biggen

DEC nummer: 2009.III.02.018

Achtergrond: Na het gebruikelijke abrupte afspenen, wat gepaard gaat met vele veranderingen (o.a. overgang naar vast voedsel, andere omgeving en soortgenoten), zijn biggen het meest vatbaar voor darmstoornissen en infecties. Mede vanwege het feit dat in deze periode de ontwikkeling van het weerstandsvermogen pas begint. Biggen kunnen hierdoor een groei- en ontwikkelingsachterstand ontwikkelen.

Doel/hypothese: Via aanpassingen in de voeding is het mogelijk de gezondheidstatus van de big positief te beïnvloeden.

Opzet van onderzoek: Het toevoegen van veelbelovende voedingsmiddelen aan voer voor biggen om vervolgens het effect op hun gezondheid te beoordelen.

Titel studie: Analyse Het effect van voeding, voertehnologie en natuurlijke additieven voor penssturing, op de pensafbraak en samenstelling van het pensmilieu van melkvee

Nauwkeurige en pensgezonde voeding; door verbetering van de voederwaardering en natuurlijke penssturing

DEC nummer: 2009.III.11.116

Achtergrond: Een goede voeding van melkkoeien is een voorwaarde voor een gezonde koe om op een verantwoorde wijze melk te produceren en uitscheidingen (methaan, stikstof, fosfor) naar het milieu toe te minimaliseren.

Doel/hypothese: Het verbeteren van de benutting van nutriënten en de vermindering van de uitscheiding van stikstof en methaan naar het milieu toe. Dit is mogelijk door een nauwkeurigere inschatting van de fermentatie van voedermiddelen in de pens en een gerichte sturing van de pensfermentatie.

Opzet studie: De fermentatie in de pens wordt onderzocht door middel van het inbrengen van nylon zakjes met voedermiddel in de pens van melkvee. Op deze manier kan de afbraak van voedermiddel, de samenstelling van de pensinhoud en de pens gezondheid (pens pH) gemeten worden. Dit onderzoek is onmogelijk zonder gefistuleerde dieren.