

Jaarverslag 2010

**Dierexperimentencommissie
Academisch Biomedisch Centrum te Utrecht**

voor vergunninghouders Universiteit Utrecht
en Universitair Medisch Centrum Utrecht
en een aantal kleinere vergunninghouders



Colofon

Uitgave 2011
Dierexperimentencommissie Utrecht
p/a Universitair Medisch Centrum Utrecht
Huispost D01.343
Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht

Redactie
J.B. van Luipen en B.J.M. Zegers

Fotografie: T. Dobber
UMC Utrecht, Facilitair Bedrijf, cluster Multimedia

© DEC Utrecht

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopiëren, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijk toestemming van de uitgever.

Jaarverslag 2010

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



Inhoudsopgave

Voorwoord	i
Overwegingen bij de gekozen illustraties	3
deel 1 - Jaarverslag	
1. Inleiding	6
2. Plaats van de Dierexperimentencommissie (DEC) ABC in de om advies vragende organisaties	7
3. Taakomschrijving DEC	8
4. Samenstelling en werkwijze commissie	9
5. Vergaderingen: regulier en gezamenlijk	10
6. Scholing	11
7. Het bureau van de DEC	11
8. Kring waarvoor de commissie toetst	11
9. Financiering	11
10. Protocollen	12
Bijlage 1.1 Reglement DEC	29
Bijlage 1.2 Samenstelling DEC-ABC	35
deel 2 - Lekensamenvattingen	
Kamer I	39
Kamer II	124
Kamer III	251
deel 3 - Overzicht behandelde DEC-aanvragen 2010 (4)	
Kamer I	347
Kamer II	375
Kamer III	415

Foto links: Standaard muizengroepshuisvesting in het dierenlaboratorium met oranje schuilhuisje, nestmateriaal, voerbrokken en slangetje voor watertoevoer.



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 2010. In het verslag zijn opgenomen korte samenvattingen van projecten aangevraagd in het verslagjaar. Ook zijn drie 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. Nieuw dit jaar zijn ook de illustraties. Op deze manier hoopt de DEC meer inzicht te geven in welke impact de betreffende dierexperimenten voor de dieren heeft. 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. Dit is ook de reden dat dit jaarverslag voor het eerst niet alleen via de website van de DEC publiekelijk wordt gemaakt, maar ook breder op papier wordt verspreid richting de diverse belangenorganisaties.

Tot slot wens ik de lezer enig leesplezier toe.

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

*Foto links: Standaard huisvesting voor schapen en geiten
met stalverrijking en bedding*

Overwegingen bij de gekozen illustraties

Dit jaar is de keuze voornamelijk gevallen op het tonen van experimenten met grote diersoorten, in het bijzonder de hond. Dierenrechtenorganisaties hebben aangegeven met name geïnteresseerd te zijn in dierproeven met diersoorten als honden, katten en apen.

De Wet op de dierproeven (Wod) maakt slechts in beperkte mate onderscheid tussen verschillende diersoorten. Ongezwervelde dieren, zoals wormen en insecten, vallen niet onder de bescherming van Wod en experimenten met de grote mensapen (chimpansee, gorilla, bonobo en orang oetang) zijn helemaal verboden. Verder zijn alle (gezwervelde) dieren voor de wet gelijk. Daarmee is niet gezegd dat het voor de dierexperimentencommissie niet uitmaakt welke diersoort voor een dierproef gebruikt wordt. De keuze voor een bepaalde diersoort wordt voor een groot deel bepaald door wetenschappelijke en welzijnstechnische overwegingen. Zijn er voldoende overeenkomsten tussen een bepaald diertype en een ziekte bij de mens? Kunnen dieren van een bepaalde soort goed gehuisvest worden? Is er voldoende kennis over een bepaalde diersoort? Het gebruiken van een minder geschikte diersoort verlaagt de waarde van de resultaten. Standardisering en controleerbaarheid zijn wetenschappelijk gezien van groot belang.

Overwegingen die te maken hebben met de morele status of de beschermwaardigheid van individuen van een bepaalde diersoort spelen soms ook een rol in de discussie binnen de commissie. Wanneer een onderzoeker voorstelt om een dierproef te doen met honden, katten, apen of andere grote zoogdieren, dan zal de commissie zich steeds afvragen of het niet mogelijk is om het experiment uit te voeren met een meer gebruikelijke soort, zoals de muis of de rat. Voor een belangrijk deel hangt dat samen met de al genoemde praktische en wetenschappelijke overwegingen, maar daarnaast spelen intuïties over de beschermwaardigheid van dieren die evolutionair dichtbij de mens staan en waarmee wij ons gemakkelijk kunnen identificeren, onvermijdelijk een rol. De commissie realiseert zich echter terdege dat het gevaarlijk is om de beschermwaardigheid van een dier te baseren op criteria als intelligentie, individualiteit, nabijheid en grootte. Want waarom zijn dat relevante criteria? Is het leed van een aap of een hond groter of belangrijker dan dat van een muis, omdat een aap intelligenter is en een hond ook als huisdier dienst doet? Kleine, minder intelligente dieren zijn vaak extra kwetsbaar en waarom zou dat geen criterium zijn voor beschermwaardigheid? Een verschillende mate van beschermwaardigheid toekennen aan verschillende diersoorten is intuïtief verleidelijk, maar die intuïtie is biologisch en filosofisch zeer lastig te onderbouwen.

In Utrecht worden voornamelijk experimenten met muizen en ratten verricht. Zie voor meer details de uitgave *Zo Doende*. Het is daarbij belangrijk op te merken dat in dit rapport het aantal dierproeven wordt vermeld en niet het aantal dieren dat is gedood. Zo worden in Utrecht relatief veel dierproeven met honden verricht. Het merendeel daarvan betreft inzet van honden voor minimaal belastende practica in het onderwijs aan studenten diergeneeskunde. Honden worden hierbij bijvoorbeeld ingezet voor instructie verbandleer of uitwendige anatomie en gaan na afloop van het practicum, dat zij overigens zeer enthousiast beleven vanwege de uitgebreide aandacht van de studenten en docenten, weer terug naar hun verblijf. Deze practicumhonden worden doorgaans vele jaren achtereen voor dit doel ingezet. De practica worden als dierproef beschouwd, omdat er altijd risico op ongerief bestaat. Een verband kan immers te strak zitten of een onervaren student kan iets te hard duwen bij het palperen (betasten) van een hond.

The Humanity Criterion

“If we are to use a criterion for choosing experiments, that of humanity is the best we could possibly invent.

The greatest scientific experiments have always been the most humane and attractive, conveying that sense of beauty and elegance which is the essence of science at its most successful.”

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.

1

Jaarverslag

1. Inleiding

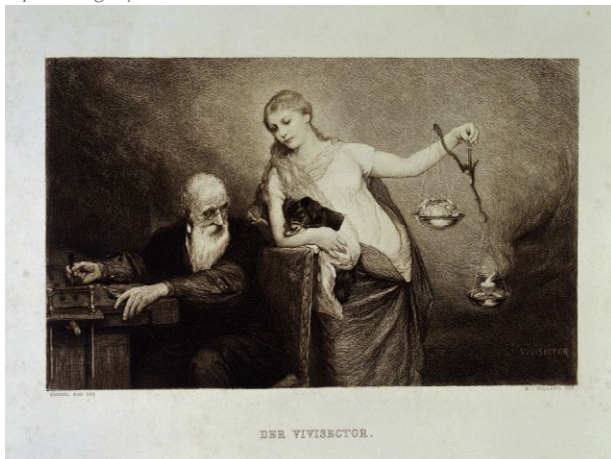
Experimenten met dieren werden al in de 5e eeuw voor Christus gedaan en richtten zich voornamelijk op het beschrijven van biologische systemen. In de 2e eeuw na Christus werden dierexperimenten gedaan die nog voor honderden jaren de basis voor de geneeskunde zouden vormen. Door het opkomende Christendom staakte de groei van de proefondervindelijke wetenschap en het was pas in de 15e eeuw dat wetenschappers er opnieuw van overtuigd raakten dat proefondervindelijk onderzoek belangrijker is dan een theoretische beschouwing. In de 18e eeuw en daarna werden dierproeven noodzakelijk geacht om vooruitgang te boeken in de medische wetenschap.

Al die tijd tot ver in de twintigste eeuw werd het dier gezien als instrument: essentieel om nieuwe medicijnen, vaccins en geneeswijzen te ontwikkelen, te produceren of te verbeteren, essentieel om onze kennis van biologische systemen zoals het lichaam te vergroten, de giftigheid te bepalen van bepaalde stoffen die wij in het dagelijkse

leven gebruiken en essentieel voor het biomedisch onderwijs. Uiteindelijk hebben de vele discussies in Nederland in 1977 geleid tot de totstandkoming van de Wet op de dierproeven (Wod). Het was echter pas in de Wet op de Dierproeven van 1996 dat is vastgelegd dat bij het uitvoeren van dierproeven de intrinsieke waarde van het dier moet worden erkend. Dit betekent dat dieren met respect dienen te worden behandeld. Er moeten dus gegronde redenen zijn om proeven met dieren uit te voeren.

De ethische toetsing van dierexperimenteel onderzoek of onderwijs is pas na de herziening van de Wet op de Dierproeven in 1997 een wettelijke verplichting. Alhoewel de Raad van Bestuur van het UMC Utrecht (vroeger de faculteit Geneeskunde/Academisch Ziekenhuis Utrecht) in 1989 de initiatiefnemer was voor het instellen van een DEC (toen DEC-GNK, later gefuseerd met de DEC's van Diergeneeskunde, Scheikunde, Farmacie en Biologie), is de DEC in Utrecht geen commissie van de vergunninghouder. De DEC is een onafhankelijke commissie die aan meerdere vergunninghouders advies kan uitbrengen; zo ook in Utrecht.

*The vivisector asked to choose between head and heart.
Photogravure, 1886, after an etching by M.J. Holzapfl after
a painting by Gabriel von Max, 1883*





Honden in het buitenverblijf

2. Plaats van de Dierexperimentencommissie (DEC) Academisch Biomedisch Cluster (ABC) in de om advies vragende 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. In 2002 zijn de dierexperimentencommissie van de facultei-

ten Diergeneeskunde, Farmacie, Scheikunde en Biologie samengevoegd. In 2007 is deze DEC samengevoegd met de DEC van het UMC Utrecht/faculteit Geneeskunde. Om de onafhankelijke positie van de DEC 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).

Per 1 januari 2011 zal de DEC-ABC onder een ander naam gaan opereren (te weten: DEC Utrecht) aangezien het Academisch Biomedisch Cluster als entiteit is opgegaan in Utrecht Life Sciences.

3. 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 erken-

ning 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.



4. Samenstelling en werkwijze commissie

De DEC-ABC telde in december 2010 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 2011 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 2010, 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 2011 nog meer ruimte te genereren voor plenaire discussie.

b) Werkwijze

De werkwijze van de DEC staat vermeld in het reglement (zie bijlage 1). Een uitgebreide toelichting op deze werkwijze (en op de DEC-formulieren) is te vinden op de website van de DEC: www.dec.uu.nl.



Drinkende rat in thuishooi. Op de grond bedding en kooi-verrijking. In de ruif boven de rat het voedsel (brokken).

5. Vergaderingen: regulier en gezamenlijk

In 2010 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.

Regulier

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 onderzoeks-

voorstellen te komen toelichten (ook buiten de reguliere vergaderingen om), indien de DEC hieraan behoefte heeft voor haar besluitvorming.

Gezamenlijk

Tijdens het gezamenlijk overleg op 31 maart 2010 zijn o.a. de volgende zaken aan de orde gesteld:

- Voorstel humane eindpunten voor verschillende diersoorten door de proefdierdeskundigen.
- Discussie over concept nieuwe reglement van de DEC;
- Discussie over concept vernieuwde aanvraagformulieren voor dierexperimenteel onderzoek;
- Wel/of niet preadvisering van vervolgaanvragen door proefdierdeskundigen;
- NVDEC introductiecursus nieuwe medewerkers.

Tijdens het gezamenlijke overleg op 6 oktober 2010 zijn de volgende zaken aan de orde gesteld:

- Vervolg discussie over concept vernieuwde aanvraagformulieren en concept huishoudelijk reglement;
- Discussie over voorstellen Richtlijnen Bescherming Proefdier Europese Unie;
- Overzicht work-load van de drie kamers van de DEC;
- Website proefdierbeleid vergunninghouders.

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

6. Scholing

Leden van de DEC-ABC nemen regelmatig deel aan de nascholingsdagen van de NVDEC en aan informatiebijeenkomsten van de Stichting Informatie Dierproeven, de NVP en diverse andere gremia. Ook heeft een aantal DEC-leden deelgenomen aan diverse cursussen en opleidingen.

Overzicht:

- 27-28 januari: Dog socialisation course (Harlan Laboratories BV);
- 9 -12 februari: 5th EU education (Charles River);
- 26 maart: NVDEC Nascholingsdag;
- 13 april: NVDEC introductie cursus voor nieuwe DEC-leden;
- 5 mei: 3e Fortbildungsveranstaltung fur Tierschutz-beauftragte (GV Solas);
- 14-17 juni: New paradigms in Lab Animal Science Symposium (Scand-FELASA);
- 13 juli: NVDEC ledenraadpleging CCD conceptreglement;
- 25-26 okt.: Annual symposium (BCLAS);
- 29 oktober: Workshop over de nieuwe EU Directive (2010/63/EU);
- 10 -11 nov.: Biotechnische dagen (Biotechnische vereniging);
- 18 november: Infusion Seminar Basel (DSI/Harlan Laboratories BV);
- 23 november: NVDEC Algemene Ledenvergadering;

24-25 nov. : International conference on animal rights extremism;

24 november: TAC, scientific meeting (Harlan Laboratories BV/ Coenen Consultancy BV).

7. Het bureau van de DEC

De DEC wordt ondersteund door de ambtelijk secretaris DEC-ABC, een procescoördinator en enkele student-secretarissen. Het Bureau 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 medewerkers van het Bureau zijn 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 2010 gecontinueerd en uitgebreid met mededelingen van de proefdierdeskundigen en de vergunninghouder.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

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

De DEC beoordeelt de aanvragen o.a. op:

- Doel van het onderzoek of onderwijs: Wat kunnen de resultaten van het onderzoek of onderwijs ons leren? Welk probleem wordt hier opgelost? Wie heeft belang bij de uitkomst?
- Ethische afweging: Weegt het maatschappelijk en wetenschappelijk belang van het experiment op tegen het ongerief dat de dieren ten gevolge van het experiment ondervinden?
- Wetenschappelijke kwaliteit van het onderzoek: Is dit gewaarborgd en door wie?
- Proefopzet: In een DEC-aanvraag geeft de onderzoeker aan wat hij precies wil onderzoeken, en hoe. De opleider geeft aan wat en wie hij gaat onderwijzen en hoe. Zo wordt inzichtelijk gemaakt welke proefdieren, proefgroepen met hoeveel dieren nodig zijn. Hoe de tijdslijn van het onderzoek of onderwijs eruit ziet etc.

- Experimentele handelingen: Dit zijn alle zaken die met de dieren gedaan worden, zoals observeren, wegen, het toedienen van stoffen, het afnemen van bloed etc.
- Herkomst van de dieren: Waar komen de dieren vandaan? Zijn ze genetisch gemodificeerd en/of eerder gebruikt?
- Verzorging en behandeling van de dieren: Is er sprake van groephuisvesting? Is de omgeving verrijkt? Zo nee, waarom niet?
- Afwezigheid van eventuele reële alternatieven: Welke alternatieve methoden zijn bruikbaar voor dit onderzoek of onderwijs? Hoe houdt de onderzoeker het aantal dieren zo klein mogelijk en bevordert hij de kwaliteit van leven van de dieren?
- Deskundigheid van de onderzoekers en diervverzorgers: Zijn diegenen die het onderwijs of onderwijs opzetten, uitvoeren en/of voor de dieren zorgen voldoende deskundig en bekwaam?

Voor haar advisering maakt de DEC ook gebruik van het advies van de proefdierdeskundige. Deze functionaris houdt toezicht op het welzijn van de dieren in het dierenlaboratorium. Bij de DEC-ABC worden alle nieuwe aanvragen eerst gezien door de proefdierdeskundige. Dit wordt in 2011 uitgebreid met alle vervolgaanvragen.

Extra aandachtspunten in 2010:

- 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);
- workload diverse kamers van de DEC;
- Wob-verzoeken.

b. Advisering:

In 2010 werden in totaal 1261 (2009: 1090; 2008: 1065; 2007: 850; 2006: 705) aanvragen behandeld. Zonder de kleine wijzigingen die door de proefdierdeskundigen van een advies zijn voorzien: 821. Over 1012 (2009: 474; 2008: 971) aanvragen werd direct positief geadviseerd, al dan niet met op- of aanmerkingen (zonder kleine wijzigingen behandeld door proefdierdeskundige: 572). Het gaat hierbij in veel gevallen om herhaalde of vervolgaanvragen. De commissie heeft voor de overige aanvragen 192 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. 28 aanvragen zijn na discussie met de DEC nog aangehouden of hebben een intentie tot positief advies gekregen (zijn dus in 2010 niet van een advies voorzien), 10 aanvragen zijn na vragen van de DEC door de onderzoekers teruggetrokken, 3 aanvragen zijn niet in behandeling genomen. Voor 2 aanvragen is

een intentie tot negatief advies afgegeven. Deze worden hoogstwaarschijnlijk niet meer opnieuw aan de DEC voorgelegd. Verder zijn 14 adviezen van andere DEC's overgenomen. Dit betreft projecten die door onderzoekers van buiten Utrecht in het Utrechtse GDL wordt uitgevoerd. In de bijlage (4) 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 3 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.

Overzicht (muizen)dierkamer



c. Uitwerking drie casussen:

Casus 1: Is er echt geen alternatief voor deze dierproef mogelijk?

De DEC-ABC krijgt veel aanvragen binnen die gepaard gaan met gering ongerief voor de dieren. Ook dan is het belangrijk om te kijken of er toch geen alternatieve methode beschikbaar is.

Als voorbeeld: DEC nummer: 2010.II.02.033 (Titel: Blood collection in mice).

Lekensamenvatting

Achtergrond: Een nieuw medicijn biedt mogelijk een nieuwe behandelmethode na een hartinfarct. Om meer

informatie te verkrijgen over de werking van dit medicament op de cellen in het bloed is het noodzakelijk proeven te doen met muizenbloed

Doel/hypothese: Behandeling met dit medicament zorgt voor een hoger aantal aanwezige cellen die ter plekke haar werk kan doen. Om het mechanisme hierachter te verklaren zijn er proeven op het lab nodig die de onderzoekers meer kunnen vertellen over hoe deze cellen uit het bloed ter plaatse komen en waarom.

Opzet van onderzoek: Voor de hierboven beschreven proeven is muizenbloed nodig. Om dit bloed te verkrijgen zullen de muizen verdoofd worden waarna het bloed wordt afgenomen.

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

Onderzoeksplan : Blood collection in mice
DEC-nummer : 2010.II.02.033
Deelvergunningsnr. : 11532
Advies d.d. 17-02-10 : Intentie positief advies, ambtelijke afhandeling mogelijk
Aantal en soort : Niet van toepassing
Geldstroom : intern
Status : vervolg

Behandeling:

- ☒ in DEC-vergadering d.d. 17 februari 2010
- ☐ na advies proefdierdeskundige
- ☐ ambtelijke afhandeling
- ☐ anders:

De DEC heeft de intentie deze aanvraag van een positief advies te voorzien, maar zou graag eerst uw reactie willen ontvangen op de volgende punten:

- Waarom gebruikt u geen humaan bloed (alternatief voor dierproef)?
- Is het wel verstandig om het bloed in te vriezen? Kunt u niet beter gebruik maken van vers bloed (betrouwbaarheid resultaten en minder dieren nodig)?

Geachte leden van de DEC,

Hierbij het antwoord op de vragen gesteld in uw brief d.d. 19 februari 2010.

Waarom gebruikt u geen humaan bloed (alternatief voor dierproef)?

Het gebruik van humaan bloed in plaats van dierlijk bloed is een afweging die we zelf ook hebben gemaakt voor deze aanvraag. Hoewel het gebruik van humaan bloed de proeven translationeel waardevoller maakt is dat voor deze proeven van ondergeschikt belang. De beschreven *in vitro* proeven dienen als aanvulling op eerdere experimenten gedaan in muizen. De gevonden functionele verbetering daar willen we nu, zoals beschreven in de aanvraag, mechanistisch verklaren. Om de *in vitro* resultaten te kunnen koppelen aan de *in vivo* bevindingen is het dus van belang zoveel mogelijk variabelen gelijk te houden, vandaar het noodzakelijk gebruik van dierlijk bloed.

Is het wel verstandig om het bloed in te vriezen? Kunt u niet beter gebruik maken van vers bloed (betrouwbaarheid en minder dieren nodig)?

Het gebruik van vers bloed zou in theorie de voorkeur hebben, praktische punten hebben ons echter voor ingevroren cellen doen kiezen. Ten eerste is het tijds technisch lastig om vers bloed te gebruiken in migratie assays. De combinatie van terminatie, bloed/cel isolatie, migratie (minimaal 8 uur), en tenslotte de analyse maakt dat dit niet in een enkele werkdag te doen is. Verder is het migratie experiment ook geoptimaliseerd voor ingevroren cellen en niet voor vers bloed.

De reactie van de onderzoeker is besproken en de DEC heeft deze aanvraag van een positief advies voorzien. Hieronder de brief van de DEC aan de vergunninghouder.

Onderzoeksplan : Blood collection in mice
DEC-nummer : 2010.II.02.033
Deelvergunningsnr. : 11532
Advies d.d. 04-03-10 : Positief advies tot 1 april 2011
Aantal en soort : 57 muizen (C57BL6/J)
Geldstroom : Intern
Status : vervolg

Behandeling:

- ☒ in DEC-vergadering d.d. 17 februari 2010
☐ na advies proefdierdeskundige
☒ ambtelijke afhandeling
☐ anders:

Maatschappelijk en/of wetenschappelijk belang:

De commissie onderschrijft het maatschappelijk en/of wetenschappelijk belang zoals door de onderzoeker is verwoord in het onderzoeksplan.

Doel:

Meer informatie verkrijgen over de mechanistische werking van de CD26 remmer Januvia.

Aantal en soort dieren en verantwoording daarvan (inclusief herkomst en hergebruik):

De DEC onderschrijft de onderbouwing van het aantal en soort dieren voor bovengenoemd project.

Maximaal verwacht cumulatieve mate van ongerief (uitgesplitst per C-deel):

Deel C1: gering;

Ethische afweging:

In haar afweging heeft de commissie de volgende aspecten betrokken:

1. het al dan niet aanwezig zijn van reële alternatieven;
2. het belang van het experiment;
3. het verwachte ongerief voor de dieren (als gevolg van zowel de experimentele handelingen, als huisvesting, eventuele genetische aanleg, duur van de proef, de toestand van het dier na afloop van de proef en alle andere factoren die het ongerief van het dier kunnen beïnvloeden);
4. eventuele andere ethische aspecten ten aanzien van het gebruik van de dieren.

De commissie is ervan overtuigd dat voor het bereiken van de doelstelling van dit

Zie www.dec.uu.nl voor meer informatie over de werkwijze van de DEC.
U vindt hier o.a. het vergaderschema en de formulieren voor 2008.



onderzoeksplan het gebruik van de aanvraagde dieren onvermijdelijk is en dat die doelstelling niet te realiseren is met minder dieren en/of met minder ongerief voor de dieren. Voorts is de commissie van oordeel dat het wetenschappelijk en/of maatschappelijk belang van deze dierproeven opweegt tegen het ongerief voor het betrokken dier.

De commissie heeft kennis genomen van de wijze waarop de toetsing van de wetenschappelijke kwaliteit heeft plaatsgevonden en heeft geen twijfel over de deugdelijke opzet van het onderzoek.

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 bedankt de onderzoeker voor beantwoording van de vragen.

De DEC verzoekt de onderzoeker vragen en/of opmerkingen te beantwoorden in een brief, per mail te sturen naar de DEC en NIET naar de vergunninghouder, en zo nodig aangepaste formulieren als bijlage mee te zenden.

De onderzoeker dient iedere wijziging van het onderzoeksplan ten opzichte van dit advies, alsmede onverwachte gebeurtenissen, onverwijld te melden aan de DEC en de proefdierdeskundige.

Op 4 maart 2010 heeft de dierexperimentencommissie (DEC) aan de raad van bestuur advies uitgebracht over uw onderzoeksproject *blood collection in mice*, DEC nummer 2010.II.02.033. De DEC is tot de conclusie gekomen dat het belang van het onderzoek 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 onderzoeksproject. Ik wijs u erop, dat u bij eventuele wijzigingen in de aard van het onderzoek - 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.

In dit geval heeft de vergunninghouder het advies van de DEC overgenomen. Zie brief vergunninghouder UMC Utrecht aan onderzoeker hierboven.

In Utrecht passeren alle adviezen van de DEC de vergunninghouder. De vergunninghouders tekenen zelf. Indien noodzakelijk wordt door de DEC een aanvullende toelichting gegeven op een advies.

Casus 2: Botox voor een paard

2010.III.09.105 Treatment of acute laminitis with Botox

Lekensamenvatting:

Behandeling van (acute) hoeftbevangenheid met Botox
Achtergrond: Hoeftbevangenheid is een zeer ernstige en pijnlijke ziekte. Elk jaar worden er vele paarden geëuthanaseerd met als reden het lijden aan laminitis. Daarnaast raken veel paarden als gevolg van deze ziekte ongeschikt voor hun oorspronkelijke doel. Omdat het gebruik van Botox bij het paard succesvolle resultaten heeft opgeleverd, verwachten de onderzoekers dat het ook met succes gebruikt kan worden bij de behandeling van hoeftbevangenheid.

Om vast te stellen of de locomotie verandert door het injecteren van de Botox is het noodzakelijk een pilot studie te doen, waarbij wordt gekeken of door het injecteren van Botox in de spierbuik van de M. flexor digitorum profundus de locomotie van het paard wordt veranderd.

Doel/hypothese: Vaststellen of de locomotie en diverse bewegingsparameters van het behandelde been bij een gezond paard verandert door het inspuiten van Botox in de spierbuik van de M. flexor digitorum profundus. Opzet van onderzoek: Van zeven gezonde paarden wordt de locomotie bepaald d.m.v. het stappen en draven over de kracht en drukplaat en d.m.v. het Pegasus systeem (inertial sensoren) en video. Hierna wordt van elk paard van één been de betreffende spierbuik ingespoten met een oplossing met 200 IU Botox onder EMG begeleiding. Hierna

wordt wederom de locomotie bepaald door stappen en draven over de kracht/drukplaat en m.b.v. het Pegasus systeem en video. Metingen voor en na behandeling kunnen kwantificeren wat het effect en hoeveel effect er is op het normale been. Dit is nodig om voor de werkelijke klinische trial de juiste aantallen patiënten vast te stellen om effect te kunnen meten en om de methodologie eventueel te verfijnen.

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

Onderzoeksplan : Treatment of acute laminitis with Botox
 DEC-nummer : 2010.III.09.105
 Deelvergunningsnr. : 10801
 Advies d.d. 22-09-10 : Aangehouden
 Aantal en soort : n.v.t.
 Geldstroom : Intern
 Status : nieuw

Behandeling:

- ☒ in DEC-vergadering d.d. 22 september 2010
- ☐ na advies proefdierdeskundige
- ☐ ambtelijke afhandeling
- ☐ anders:

De DEC is op dit moment nog niet in staat om uw aanvraag van een advies te voorzien en ontvang graag uw reactie op de volgende punten:

- De door u opgevoerde stagiaires/studenten zijn vooralsnog onbekend. Zij dienen aangemeld te worden bij de proefdierdeskundige. Graag met hem hierover contact opnemen.
- Wat is uw verwachte uitkomst van het gebruik van botox bij gezonde paarden aangezien bij deze gezonde paarden geen sprake is van ontstekingsprocessen en spiercontracties?
- Waarom maakt u geen gebruik van patiënten of koopt u zieke paarden op om het effect van botox op hoefbevangenheid te onderzoeken?
- In het A-deel punt 6, 4e alinea staat de zin: "in order...horses". De DEC begrijpt niet hoe deze pilot studie met normale paarden u kan helpen om het aantal patiënten in de testgroep te berekenen. De variatie in de controlegroep is toch niet vergelijkbaar met de variatie in de testgroep? Bovendien, mocht u bij de gezonde paarden een negatief effect constateren, dan hoeft dit niet relevant te zijn voor de testgroep.
- In de lakensamenvatting heeft u het over 6 paarden terwijl u het in het B en C-deel heeft over 7 paarden. Kunt u hier duidelijkheid over geven?
- In het C-deel, tabel 3a schat u de duur van het gehele onderzoek op 280 min, maar de follow up alleen al is 24 dagen. Daarbij heeft de DEC via de proefdierdeskundige vernomen dat u het onderzoek 3x wilt uitvoeren. De DEC ziet graag dat u op dit punt het C-deel wijzigt.

Reactie van de onderzoeker (fragment uit brief):

Punt 1:

Deze worden aangemeld.

Punt 2:

Na het inspuiten van de Botox®-injecties verwachten wij een verlaging van de normale spiertonus van de M. Flexor Digitorum Profundus.

Gezien eerdere resultaten van het gebruik van Botox® bij het paard [REDACTED] bij hanentred verwachten wij klinisch geen verschil in locomotie te kunnen zien. Wel verwachten wij veranderingen in de locomotie te kunnen waarnemen met behulp van de meetapparatuur. Omdat de spiertonus verminderd wordt, verwachten wij een verandering in de heel-toe belasting (meer belasting van de heel) waar te kunnen nemen met de forceplate-combo. Daarnaast verwachten wij dat het paard meer zal gaan doortreden in het kootgewricht, dit verwachten wij vast te kunnen leggen met het Pegasus® systeem en met de high-speed video.

Punt 3:

Deze pilot-studie betreft het eerste deel van een beoogd groter onderzoeksproject. In het tweede deel gaan we gebruik maken van patiënten om het effect van de Botox-injecties bij acuut bevangen dieren te meten.

Vooraf aan dit patiëntenonderzoek willen wij vaststellen wat het effect van Botox® is op de locomotie van het gezonde paard. Dit om te kunnen kwantificeren welk deel van de locomotie verandering door de Botox® wordt veroorzaakt.

Daarnaast willen we graag vaststellen wat het effect van deze verlaagde spiertonus is op de beweging en belasting van de ondervoet. Eerder werd ook wel een tenotomie uitgevoerd als onderdeel van de behandeling van laminitis. Ook met deze methode zou het verschil in belasting en beweging van de ondervoet kunnen worden vastgesteld. Echter, de tenotomie betreft een definitieve ingreep waarna het paard nooit meer als sportpaard kan worden gebruikt. De werking van de Botox®-injecties betreft een periode van rondom de drie maanden.

Ook geeft deze pilot studie ons de mogelijkheid om de verschillende meetapparatuur te kunnen vergelijken. De force-plate geldt als de gouden standaard voor wat betreft de belasting van de ondervoet. De vraag is of ook het Pegasus® systeem en de high-speed video een verandering in de locomotie kunnen waarnemen. Voor ons patiëntenonderzoek zijn wij beperkt tot het Pegasus® systeem en eventueel de high-speed video. De forceplate-combo kunnen wij bij de patiënten helaas niet gebruiken omdat de paarden/pony's hiervoor meerdere keren heen en weer moeten stappen. Wij vinden het ethisch niet verantwoord om deze zeer pijnlijke dieren hiertoe te dwingen.

Uit eerder onderzoek [REDACTED] bleek dat de Botox®-injecties geen schadelijk effect hadden op de ingespoten paarden en pony's. Ook ditmaal verwachten wij dus geen schadelijke effecten, maar we zouden deze vaststelling graag willen reproduceren. Op deze manier kunnen wij patiënteigenaren een nauwkeurige voorstelling geven van het effect van de Botox®-injecties op hun bevangen paard/pony.

Punt 4:

Klopt, we zullen deze zin verwijderen uit de tekst.

Punt 5:

De 6 paarden in de lekensamenvatting betreft een schrijffout, dit moet zijn 7 paarden.

Punt 6:

Zie C-deel.

Ook is hier toegevoegd het maken van een EMG met MUP-analyse om het effect van de Botox® te kunnen controleren.

Op 27 oktober is de reactie van de onderzoeker besproken in de DEC vergadering. De DEC bleef van mening dat het gebruik van de controle groep van gezonde paarden onvoldoende gemotiveerd werd en nodigde de onderzoeker uit voor een nader gesprek: advies 27 oktober continuering aangehouden.

Op 24 november zijn de onderzoekers langsgekomen om hun aanvraag toe te lichten. Fragment uit notulen DEC.

De DEC is nog niet overtuigd van de noodzaak van het gebruik van gezonde paarden voor de controle groep. Is bij gezonde paarden wel het resultaat van een botox behandeling te meten?

De onderzoekers willen graag een zevental paarden met botox behandelen en onder optimale omstandigheden meettechnieken met elkaar vergelijken. Op deze manier kunnen zij het onderzoek daarna met zieke paarden beter funderen. Bij klinische gevallen is het moeilijk te bewijzen dat een therapie effect heeft. De onderzoekers verwachten het effect bij de gezonde paarden goed te kunnen meten, al maken zij wel gebruik van nieuwe meetmethoden waar zij nog geen ervaring mee hebben. De verwachting is dat het effect het duidelijkst te zien is door drukproeven. Deze drukproeven kunnen niet worden afgenomen bij zieke paarden, omdat die te veel pijn hebben om over bv. een weegschaal te lopen.

Uit het gesprek komt naar voren dat het in wezen gaat om een biomechanisch onderzoek. Dat was uit de oorspronkelijke aanvraag niet duidelijk naar voren gekomen.

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:

Voorwaarde:

De DEC ontvangt na afloop van het onderzoek graag een terugrapportage. Verder verzoekt de DEC u in het vervolg een realistischer onderbouwing van de aantallen dieren te geven en bij het kopje maatschappelijk belang duidelijker aan te geven dat deze pilot-studie slechts een deel is van een groter onderzoeksproject ter behandeling van hoefbevangenheid.

Op grond van de nadere uitleg van de onderzoeker heeft de DEC een voorwaardelijk positief advies afgegeven aan de vergunninghouder (zie fragment DEC-brief hierboven).

Op 26 november heeft de vergunninghouder UU het advies van de DEC overgenomen.

Casus 3: 2010.III.08.098 Aanleren van urether-implantatie

DEC nummer: 2010.III.08.098

Lekensamenvatting:

Achtergrond/leerdoel/doelgroep: Nierschade kan op meerdere manieren worden onderzocht. Door te kijken naar het bloed, de urine en naar de histologie van de nier. Om nierschade te induceren wordt de urineleider (ureter) geobstrueerd, waardoor nierschade ontstaat. Bij deze methode is er sprake van een geobstrueerde nier en een gezonde nier. Er kan alleen naar de histologie van de nieren worden gekeken. Wanneer er naar de urine en het bloed wordt gekeken, wordt de gezamenlijke functie van beide nieren bekeken. Bij de hier gehanteerde methode kan de nierfunctie van de geobstrueerde nier in het bloed en in de urine worden onderzocht, omdat er geen gezonde nier aanwezig is. Dit is van belang voor onderzoek naar medicatie voor nierpatiënten.

Opzet van onderzoek: Bij ratten wordt de ureter geobstrueerd. Na het obstrueren van de ureter wordt deze gereïmplanteerd in de blaas, zodat de urine van de beschadigde nier kan worden opgevangen en onderzocht. Het is nodig dit in proefdieren te doen, omdat het niet mogelijk is het immuunsysteem welke invloed op de medicatie heeft na te bootsen in een experiment zonder proefdieren. Testen welke nodig zijn bij het ontwikkelen van de medicatie welke zonder proefdieren kunnen worden uitgevoerd zullen zonder proefdieren worden uitgevoerd. Bij dit onderwijsdeel wordt de re-implantatie-operatie geoefend. Dit zal gebeuren met ratten welke anders zouden worden geëuthanaseerd. De operatie wordt uitgevoerd door ervaren operateurs welke deze techniek eerst op oefenmodellen hebben uitgevoerd.

Eerste reactie van de DEC op deze onderwijsaanvraag (fragment uit DEC-brief):

- Kunt u aangeven welke onderzoeksvragen u met dit model in de nabije toekomst wilt gaan beantwoorden? Hoe gaat u dit model dan inzetten? Kunt u een indicatie geven van aantallen te gebruiken dieren? U schrijft dat uw uiteindelijke doel is het ontwikkelen van DESIRE waarmee u chronische nierschade wilt tegengaan. Kun u dit nader specificeren.
- De DEC zal – bij een mogelijk positief advies – als voorwaarde opnemen dat u de art. 14 functionaris voor aanvang van de training waarschuwt. Hij zal de bekwaamheid van de trainees toetsen.
- Op basis van de huidige aanvraag zal de DEC een eventueel positief advies voor 34 dieren geven en verwacht zij een terugrapportage. Meer dieren kunt u in overleg met de proefdierdeskundige dan later nog aanvragen.
- De DEC concludeert dat de beschrijving in 5a van het AB-deel niet correspondeert met 3a van het C-deel en vraagt u dit aan te passen. Wordt na reïmpantatie de contralaterale nier nu wel of niet verwijderd?
- Hoe weet u dat de operatie is geslaagd als er geen follow up is?
- Punt 6b: Welke intergroepsvariatie verwacht u?
- In deel C, tabel 3a, procedure 1 geeft u aan dat het ongerief ernstig is. Waarom schat u het ongerief t.g.v. deze procedure als ernstig in?

- 2) DESIRE is medicatie die als depot onder het nierkapsel wordt toegediend. Het bestaat uit een biologisch afbreekbare carrier welke gevuld is met onder andere interleukine-10 (IL-10). Doordat de carrier biologisch afbreekbaar is zal deze een lokale en geregleerde afgifte geven van IL-10 wat een anti-fibrotische en anti-inflammatoire werking heeft. Hierdoor is het mogelijk een hogere lokale dosering te geven zonder systemische bijwerkingen.

Wij willen de effecten van DESIRE bestuderen op de fibrosering en de nierfunctie van de geobstrueerde nier. Hierbij willen we diverse momenten van toediening met dit model bestuderen, namelijk: voor de obstructie om de preventieve werking te bestuderen en na de obstructie om het effect van DESIRE bij toediening in een latere fase te bestuderen.

Deze beide momenten zijn klinisch relevant. Bij een preventieve werking zal dit een mogelijke rol spelen bij urolithiasis, een dreigende ureterobstructie tijdens de zwangerschap, een niertransplantatie en andere ziektebeelden waarbij fibrosering van de nier kan worden verwacht.

Als DESIRE ook bij latere toediening een effect heeft op fibrose, dan zal de klinische relevantie zeer groot zijn. DESIRE zou dan een rol kunnen spelen bij alle ziektebeelden waarbij fibrotische nierschade ontstaat.

Dit model zal worden ingezet om de volgende vragen op de beschreven manier te beantwoorden:

- Wat is het effect van DESIRE op de nierfunctie van de geobstrueerde nier? Dit wordt beoordeeld aan de hand van creatinine, BUN (blood urea nitrogen), proteïnurie en microalbuminurie.
- Wat is het effect van DESIRE op fibrosering? Dit wordt histologisch beoordeeld aan de hand van de morfologie en de tubulointstitioele schade gebruik makend van een scoringssysteem en aan de hand van mRNA expressie van: Col1 α 2, TGF- β 1, α SMA en CTGF
- Wat is het effect van DESIRE op inflammatie? Dit effect wordt gemeten aan de hand van MCP-1 en IL-6 mRNA expressie en aan de hand van macrofageninfiltratie (m.b.v. CD68 kleuring)

De toegevoegde waarde van dit model met reïmplantatie ten opzichte van een reguliere UUO is dat de nierfunctie van de geobstrueerde nier zelf kan worden bestudeerd.

Schatting totaal aantal proefdieren in het reïmplantatie-model (in chronologische volgorde):

1. Aanleren reïmplantatie/ pilot studie: 34 tot maximaal 50 dieren.
 2. Bepalen tijdsduur UUO voor reïmplantatie/ evaluatie natuurlijk beloop: Drie groepen met verschillend tijdsinterval tot reïmplantatie (5, 7 en 9 dagen), gevolgd door nefrectomie en follow-up. Twee controlegroepen, waarbij op de eerste groep een shamoperatie, een reïmplantatie en een nefrectomie wordt uitgevoerd. De tweede groep zal twee keer een shamoperatie en een nefrectomie ondergaan. De groepen zullen afhankelijk van de intra-groepvariatie uit ca. 6-10 dieren bestaan. Het totaal komt dan waarschijnlijk tussen de 30 en 50 dieren.
 3. Preventieve werking: 7 groepen, voor twee verschillende samenstellingen van DESIRE. De eerste groep zal alle operaties zullen ondergaan met toediening eerste samenstelling van DESIRE (D1). De tweede groep zal ook alle operaties ondergaan, maar dan met toediening van de tweede samenstelling (D2). De derde groep zal ook alle operaties ondergaan, maar krijgt een placebo toegediend. De vierde, vijfde en zesde groep, welke een sham UUO, een sham reïmplantatie en een nefrectomie zullen ondergaan met toediening van respectievelijk D1, D2 en placebo. De zevende groep zal alle operaties ondergaan zonder toediening van placebo of DESIRE. Het aantal dieren per groep (afhankelijk van de intra-groepvariatie) zal 6-10 dieren zijn. Waardoor het totaal op 42-70 dieren komt.
 4. Curatieve werking: idem preventief. Totaal 42-70 dieren.
 5. Totaal: 146-240 dieren. (Dit aantal is afhankelijk van de groepsgrootte welke afhankelijk is van de intra-groepvariatie welke wordt bepaald in huidige aanvraag en de inter-groepvariatie welke in de 2^e stap wordt bepaald. Na bepaling van de groepsgrootte zal er een evaluatie plaatsvinden over deze groepsgrootte en de ethische en financiële aspecten van het model. Indien te veel proefdieren nodig zijn zal het onderzoek worden gestaakt.)
-
- 3) Akkoord.
 - 4) Akkoord.
 - 5) Het focus van deze aanvraag is het aanleren van de reïmplantatie zelf. Voor het aanleren van de reïmplantatie zelf achten wij de nefrectomie onnodig en zal daarom nu niet plaatsvinden. Punt AB 3a is daarom aangepast.
 - 6) Na obstructie van de ureter zal er een megaureter ontstaan. Deze wordt gereïmplanteerd in de blaas. Na de reïmplantatie wordt het geobstrueerde stuk ureter verwijderd, waardoor de urine weer in de blaas stroomt. Het hervatten van de urinestroom wordt

gezien als bewijs voor een geslaagde reïmplantatie. Ter controle van een waterdichte afsluiting van de blaas en de ureter-blaas-overgang wordt de zogenaamde “fietsbandentest” uitgevoerd. Hierbij wordt de buikholte gevuld met fysiologisch zout en doormiddel van catheterisatie lucht in de blaas gespoten. Mocht er een lucht-lek zijn, dan zullen bellen te zien zijn. Ter illustratie van de operatietechniek is het artikel van Tapmeier et. al.¹ toegevoegd. In dit artikel staat een stapsgewijze uitleg van de techniek, welke de auteur heeft uitgevoerd bij muizen.

- 7) Dit betreft een typefout. Er wordt hierbij de intra-groepvariatie bedoeld. Punt 6B is aangepast.

Voor de mate van fibrose verwachten wij na 7 dagen UUO dat 15% van het nierweefsel fibrotisch is, hierbij verwachten we een SD van 2-3%².

De nierfunctie (GFR), welke in de volgende aanvraag zal worden onderzocht is bij gezonde ratten ongeveer 2.3 ml/min. met een SD van 0.2. Ratten welke maar 1/6 van het totale nierweefsel hebben, hebben een GFR van ca. 0.75 ml/min met een SD van 0.07³.

Bij ons experiment zal de GFR tussen deze waarden vallen, afhankelijk van de mate van fibrose.

- 8) Het betreft een operatie via laparotomie waarbij de ureter wordt afgeklemd. De nier zal hierdoor zijn urine niet kwijt kunnen, met als gevolg hydronefrose en nierschade. Voorheen hebben wij de ureter via een retroperitoneale benadering geobstrueerd. Hierbij is het ongerief op matig/ernstig geschat.

Om na de obstructie de ureter te kunnen reïmplanteren moet de ureter zo distaal mogelijk worden geobstrueerd. Dit kan niet via een retroperitoneale benadering, waardoor er gebruik zal worden gemaakt van een abdominale benadering waarbij het ongerief op ernstig wordt geschat.

Dit omdat er bij een ureterobstructie via een abdominale benadering meer kans is op complicaties zoals wonddehiscentie en peritoneale prikkeling, waarbij het proefdier mogelijk veel ongerief van zal ondervinden (ondanks afdoende pijnstilling).

1. Tapmeier, T. T., Brown, K. L., Tang, Z. et al.: Reimplantation of the ureter after unilateral ureteral obstruction provides a model that allows functional evaluation. *Kidney Int*, **73**: 885, 2008

2. Zhang, D., Sun, L., Xian, W. et al.: Low-dose paclitaxel ameliorates renal fibrosis in rat UUO model by inhibition of TGF-beta/Smad activity. *Lab Invest*, **90**: 436, 2010

3. Svirglerova, J., Kuncova, J., Nalos, L. et al.: Cardiovascular parameters in rat model of chronic renal failure induced by subtotal nephrectomy. *Physiol Res*, **59** Suppl 1: S81

Tweede reactie DEC n.a.v. reactie onderzoeker met daar-
onder de tweede reactie van de onderzoeker:

Advies en voorwaarde DEC:

De DEC is op dit moment, wegens hernieuwde inzichten, wederom nog niet in staat om uw aanvraag van een advies te voorzien.

De DEC dankt u voor de heldere antwoorden en toelichting op de gestelde vragen. Echter, nu duidelijk is geworden waarvoor u het te ontwikkelen muizenmodel wilt gebruiken, namelijk het testen van lokaal toe te dienen medicatie voor fibrosering van de nier, is bij de DEC is de naar voren gekomen of er minder invasieve en belastende methoden/modellen beschikbaar zijn om fibrose te bewerkstelligen. De DEC vraagt zich af of u andere modellen heeft overwogen. Zo niet, dan ontvangt de DEC gaarne een toelichting op de meerwaarde van dit model met betrekking tot de voorgenomen plannen.

Reactie:

Om fibrose te bewerkstelligen zijn er inderdaad minder invasieve en belastende methoden/modellen beschikbaar.

Samenvattend heeft het reïmplantatie-model echter grote voordelen in vergelijking met andere modellen, namelijk:

- De nierfunctie kan gecorreleerd worden met de histologie.
- De fibrose in de nier zal niet toenemen door aanhoudende stuwung
- De integriteit van de ureter wordt gewaarborgd.

Hierdoor is de waarde van het uit het dierexperiment verkregen informatie vele malen groter.

Wij zijn voornamelijk geïnteresseerd welk effect de fibrose heeft welke is ontstaan na obstructie op de nierfunctie. Obstructie is namelijk een veel voorkomende oorzaak van fibrotische nierschade. De alternatieve modellen voor obstructie geïnduceerde nierfibrose zijn permanente en tijdelijke ureter obstructie. Wij hebben voor het voorgestelde protocol gekozen na vergelijking van dit model met minder belastende alternatieven:

Op dit moment gebruiken wij om het effect van fibrose in de nier te onderzoeken het permanente Unilaterale Ureter Obstructie-model (UUO-model). Hierbij wordt unilateraal de ureter geobstrueerd. Door deze obstructie zal boven deze obstructie de ureter en het pyelum (nierbekken) uitzetten door stuwung veroorzaakt door de aanhoudende urineproductie in de geobstrueerde nier. Hierdoor zal in de nier initieel fibrotische nierschade ontstaan, overgaand in atrofie waarna slechts een dunwandige cyste overblijft. Dit is niet representatief voor fibrotische nierschade in de humane situatie.

In de initiële aanvraag in het AB-formulier in deel-A onder punt 5a wordt al kort het voordeel van het reïmpantatie-model ten opzichte van het permanente UUO-model aangehaald. Bovendien kan bij het permanente UUO-model de nierfunctie niet bepaald worden. Dit komt doordat de urine- en bloedsamples welke je zou afnemen na obstructie de nierfunctie van de gezonde nier zullen weergegeven.

Om dit te ondervangen moet je de ureter tijdelijk obstrueren en vervolgens de gezonde nier verwijderen. Met dit tijdelijke UUO model is het mogelijk de functie van de geobstrueerde nier te onderzoeken en zal de reïmpantatie-operatie niet nodig zijn.

Echter heeft de methode waarbij de ureter tijdelijk wordt afgeclippt twee nadelen. Op de plek waar de ureter wordt geobstrueerd zal een bottle-neck ontstaan. Door deze bottle-neck kan een goede urine-flow niet worden gegarandeerd. Doordat de urine niet weg kan uit het pyelum zal er aanhoudende stuwung ontstaan met als gevolg voortdurende fibrose en atrofie. Terwijl in de humane situatie welke wij willen nabootsen de obstructie volledig wordt opgeheven. Het tweede nadeel is dat de plaats waar de ureter wordt geobstrueerd de ureterwand dunner en het lumen kleiner wordt. Door dit kleinere lumen in combinatie met de zwakkere wand kan de ureter op deze plek scheuren, waardoor het proefdier niet meer bruikbaar is voor het experiment.

Beide nadelen worden met de reïmpantatie ondervangen, omdat het deel waar de ureter wordt geobstrueerd tijdens de reïmpantatie wordt weggesneden. Hierdoor wordt de integriteit van de ureter gewaarborgd.¹

Het reïmpantatie-model is zeer belastend, echter zal de informatie welke met dit model wordt verkregen het best te vergelijken zijn met de humane situatie en zal de waarde van deze informatie vele malen groter zijn in vergelijking met andere modellen.

1. Tapmeier, T. T., Brown, K. L., Tang, Z. et al.: Reimplantation of the ureter after unilateral ureteral obstruction provides a model that allows functional evaluation. *Kidney Int*, **73**: 885, 2008

Op 27 oktober is deze reactie besproken in de DEC-vergadering en is voor deze aanvraag een positief advies afgegeven aan de vergunninghouder. Twee dagen daarna heeft de vergunninghouder voor deze aanvraag toestemming gegeven.

Bijlage 1.1

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 inachtname 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 proefdi-
erdeskundigen 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.

Bijlage 1.2

Samenstelling DEC-ABC – december 2010

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
- Lid Inhoudsdeskundige dierproeven onderwijs
- Lid Inhoudsdeskundige, gebonden
- Lid Voorzitter, inhoudsdeskundige, niet gebonden

Kamer 2: Hart/Longen, Vaten, Immunologie & Infectie (6 leden + 1 vacature)

- Lid Ethische Toetsing, niet gebonden
- Lid Alternatieven/bescherming, vice-voorzitter, niet gebonden
- Lid Dierproeven, gebonden
- Vacature Dierproeven, geboden, ingevuld per 1-2-2011
- Lid Inhoudsdeskundige dierproeven Onderwijs UMC, gebonden
- Lid Inhoudsdeskundige**, gebonden
- Lid 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 Proefdieren, gebonden
- Lid* Alternatieven/Dierproeven, gebonden
- Lid Dierproeven/Bescherming, gebonden
- Lid Dierproeven, vice-voorzitter, gebonden
- Lid Inhoudsdeskundige Dierproeven Onderwijs DGK, gebonden**
- Lid 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

2

Lekensamenvattingen

Kamer I

Beeldvorming,
Gedrag en Hersenen,
GGO's

Vergadering 13 januari 2010

Titel studie: Biotechnische trainingsdoelen - onderwijsaanvraag

DEC nummer: 2009.I.01.001

Doel/hypothese: Het is belangrijk dat biotechnische handelingen zeer goed geoefend worden en bekwaam gebeuren alvorens medewerkers actief betrokken raken bij het dierexperimenteel onderzoek. Dit voorkomt onnodige variabiliteit, uitval in of herhaling van experimenten.

Titel studie: Farmacologische beïnvloeding van SIH in ratten

DEC nummer: 2010.I.01.002

Angstremmende stoffen en stress

Achtergrond: Bij veel psychiatrische ziekten zijn naast gedragsstoornissen ook fysiologische stoornissen zoals een verstoorde temperatuursregulatie aanwezig. Zoogdieren, inclusief de mens, reageren met een temperatuursstijging op iedere stressor; dit wordt stress-geïnduceerde hyperthermie (SIH) genoemd. Deze uitleesmaat kan uitstekend gebruikt worden om hersenmechanismen te bestuderen die betrokken zijn bij de SIH en zo bijdragen aan het vinden van mogelijke storingen in deze systemen. Dit kan leiden tot nieuwe behandelingsmethoden. In dit onderzoek wordt gekeken naar nieuwe selectieve stoffen die angstremmend kunnen werken. Hierdoor vergroten de onderzoekers de kennis over de SIH reactie en hoe dit in de hersenen werkt.

Doel/hypothese: Onderzoeken welke hersensystemen betrokken zijn bij regulatie van de SIH respons in de hersenen.

Opzet van onderzoek: De hersenen van de rat zijn qua hersenopbouw en angstreactie vergelijkbaar met de mens. Omdat 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 toegediend, waardoor meer informatie over stress verkregen wordt en de stressreactie opgehelderd kan worden.

Titel studie: Effects of novel Amylin and amylin-related antidepressants on sexual behavior of male rats

DEC nummer: 2008.I.09.058

Gevolgen van nieuwe Amylin en op amylinbetrekking hebbende kalmeringsmiddelen bij het seksueel gedrag van mannelijke ratten

Achtergrond: Het is belangrijk dat nieuwe antidepressiva geen seksuele bijwerkingen hebben. Dit is belangrijkste klacht bij de meeste bestaande antidepressiva. Amylin en analoga hebben antidepressieve effecten. De huidige experimenten zijn bedoeld om uit te zoeken of deze potentiële nieuwe antidepressiva geen seksuele bijwerkingen hebben.

Doel/hypothese: Het doel van deze experimenten is amylin en de op amylin betrekking hebbende samenstellingen voor seksuele bijwerkingen onderzoeken.

Opzet van onderzoek: De psychofarmacologische gevolgen van drugs op het gedrag van dieren voor vergelijking met mensen kunnen slechts in zoogdierdieren worden onderzocht. Het "laagste" en betrouwbaarste dier op het gebied van seksueel gedrag is de rat.

Titel studie: Het maken van een GGO ten behoeve van “de rol van Notch in stamcelvernieuwing en kanker”

DEC nummer: 2010.I.01.003

Achtergrond: Bij het ontstaan van darmkanker speelt het eiwit, Notch1, een belangrijke rol. Door middel van een muismodel kan de rol van Notch1 in de ontstaanswijze en verloop van darm kanker worden nagebootst. Door middel van fluorescente merkers gekoppeld aan dit Notch eiwit kunnen de abnormale cellen gevolgd worden in hun transitie van darmepitheel cel naar carcinoom en geïsoleerd worden uit muizen waardoor hun gedrag en gen-expressie profiel in het laboratorium kunnen worden bestudeerd.

In dit muismodel is het tevens mogelijk om de activiteit van Notch1 aan-en-uit te zetten waardoor in elk stadium van kanker bepaald kan worden of Notch remming effect heeft op het ziekte verloop.

Door gebruik te maken van beeldverwerking technieken kunnen deze kanker processen in levende muizen worden gevolgd. Hierdoor is het mogelijk het effect van antikanker middelen die Notch activiteit remmen nauwkeurig te meten in elk stadium van groei. Zulke muismodellen zijn noodzakelijk alvorens begonnen kan worden met klinische toepassing in patiënten

Titel studie: Evalueren effect urethaan anesthesie op HI en EEG

Dec nummer: 2010.I.01.004

Achtergrond: Gebrek aan zuurstof en voedingsstoffen door een afname in doorbloeding (hypoxie-ischemie, of 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. 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.

Doel/hypothese: Het MMC zou graag op basis van de EEG meting willen vaststellen of een uitgebreid MRI onderzoek noodzakelijk. 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: Effects of cross-fostering on body weight and susceptibility of anorexia

DEC nummer: 2010.I.01.005

De rol van erfelijkheid en omgevingsfactoren in de ontwikkeling van anorexia.

Achtergrond: Eetstoornissen zijn complexe psychiatrische aandoeningen. Patiënten met deze aandoening vertonen allerlei gedragseigenschappen, zoals verhoogde angst, hyperactiviteit en obsessief-compulsief gedrag en veranderde eetlust. Deze eigenschappen komen ook voor bij andere aandoeningen, zoals bij obsessief-compulsieve stoornissen en depressie.

Doel/hypothese: 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.

Opzet van onderzoek: Het bestuderen van de relatie tussen maternale zorg, lichaamsgewicht, genetische achtergrond en de gevoeligheid voor de ontwikkeling van patho-fysiologische processen van anorexia. 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.

Titel studie: Set-up of intracranial self stimulation in mice to study anhedonia

DEC nummer: 2010.I.01.006

Het opzetten van intracraniale zelf stimulatie in muizen om anhedonie te bestuderen.

Achtergrond: Een van de belangrijkste symptomen van depressie is anhedonie, het onvermogen om plezier te beleven. Anhedonie kan bestudeerd worden met intracraniale zelf stimulatie (ICSS). Hierbij wordt een elektrode geplaatst in het beloningscentrum van het brein. Door aan een wiel te draaien bepaalt het dier zelf of dit gebied gestimuleerd wordt. Een verschuiving in de treshhold kan gezien worden als een verandering in gevoeligheid van het beloningssysteem. Immunologische aandoeningen, zoals de ziekte van Crohn en allergieën, geven symptomen van depressie. Mogelijk wordt dit veroorzaakt door cytokines die de hersenen bereiken.

Doel/hypothese: In de toekomst zal dit onderzoek bijdragen aan het beter begrijpen van het neuro-endo-immuun netwerk. Dit zal hopelijk leiden tot een betere behandeling van mensen met een immunologische aandoening.

Opzet van onderzoek: Nadat de muizen zijn getraind om aan het wiel te draaien in de ICSS na stimulatie, wordt een immunologische stof, zoals het cytokine IL-2, ingespoten. Uit eerder onderzoek is namelijk gebleken dat IL-2 bij ratten leidt tot verhoogde thresholds in de ICSS (anhedonie).

Titel studie: Interne training MRI en experimentele diersmodellen voor hersenaandoeningen

DEC nummer: 2010.I.01.007 was: 2009.I.01.009

Achtergrond: Beroerte is de belangrijkste oorzaak van invaliditeit in onze samenleving, en na hartinfarcten de belangrijkste doodsoorzaak. Via het gebruik van diersmodellen wordt gezocht naar nieuwe behandelmethodes 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 diersmodellen 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.

Doel/hypothese: Door gebruik te maken van een onderwijsprotocol kunnen nieuwe promovendi en studenten een interne opleiding krijgen voor het goed leren uitvoeren van proefdierkundige handelingen die gebruikt worden tijdens de onderzoeken.

Opzet van onderzoek: Pathofysiologie en herstel na een beroerte kunnen alleen in het gehele dier worden vastgesteld.

Methodiek moet geleerd worden in hetzelfde model als toegepast in de studies.

Titel studie: Effecten van anxiolyticum in een diermodel voor OCD

DEC nummer: 2010.I.01.008

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 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.

Doel/hypothese: Pre-klinisch onderzoek verrichten om de onderliggende neurobiologische mechanismen van OCD te onderzoeken met als einddoel een bijdrage leveren aan het ontwikkelen van een nieuwe behandeling of therapie.

Opzet van onderzoek: Dieren worden gehuisvest in een gedragsmodel voor compulsief gedrag. Het compulsieve gedrag van dieren met verschillende genetische achtergronden wordt bestudeerd en het effect van farmaca op dit compulsieve gedrag wordt onderzocht.

Titel studie: Taakafhankelijkheid van bewegingsdetectie

DEC nummer: 2009.I.01.005

Achtergrond: 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.

Doel/hypothese: In deze studie wordt bekeken hoe dit selectieproces in de hersenen plaatsvindt en welke mechanismen daarbij een rol spelen. 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).

Opzet van onderzoek: Middels afleidingen van individuele neuronen kunnen de onderzoekers een directe relatie leggen tussen eigenschappen van zenuwcellen en visuele waarneming. De resultaten van deze studie zullen vergeleken worden met experimenten bij gezonde proefpersonen. De hypothese is dat geheugenprocessen terug te vinden zijn in vroeg-sensorische hersengebieden.

De onderzoekers gebruiken hierbij visuele stimuli die op twee manieren te interpreteren zijn. Ze trainen makaken om naar ambigue beelden te kijken en meten tegelijkertijd in de hersenen hoe zenuwcellen hierop reageren.

Titel studie: Controlled and automatic processing in macaque prefrontal cortex

DEC nummer: 2007.I.01.004

Effecten van leren op response eigenschappen van zenuwcellen die betrokken zijn bij geheugen

Achtergrond: Schizofrenie veroorzaakt in de maatschappij veel overlast en is de ziekte met de hoogste maatschappelijke kosten. De behandelingen die op dit moment voorhanden zijn, zijn niet toereikend. De medicijnen die er zijn hebben veel bijwerkingen waardoor veel patiënten de 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 mechanismen hiervan zijn.

Doel/hypothese: Meten van activiteit van grote groepen individuele zenuwcellen tijdens het leren. De hypothese is dat tijdens het leren bepaalde groepen neuronen beter worden in de taak en andere groepen juist niet meer meedoen.

Opzet van onderzoek: Twee makaken worden getraind in een taak waarbij ze moeten aangeven of een plaatje op een beeldscherm behoort tot de groep van plaatjes die kort daarvoor getoond is. Tegelijkertijd wordt de activiteit van grote groepen individuele zenuwcellen gemeten in een hersengebied wat betrokken is bij geheugen en aandacht.

Titel studie: Spatial abstraction in macaque prefrontal cortex

DEC nummer: 2007.I.01.005

Effecten van leren op response eigenschappen van zenuwcellen die betrokken zijn bij geheugen

Achtergrond: 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 linker 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.

Doel/hypothese: Middels 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 in hoe ruimtelijke waarneming in de hersenen plaatsvindt.

Opzet van onderzoek: Twee makaken worden getraind in een taak waarbij ze moeten onthouden wat de plek en afstand tussen punten op een computer scherm is. Tegelijkertijd wordt de activiteit van grote groepen individuele zenuwcellen gemeten in een hersengebied dat betrokken is bij geheugen.

Titel studie: Gehoormechanismen bij de zebrabarbeel, *Danio rerio*

DEC nummer: 2008.I.01.002

Achtergrond: Het onderzoek naar de gehoorprestaties van vissen is om meerdere redenen interessant. In de eerste plaats blijken vissen te kunnen horen, terwijl ze niet over een 'slakkenhuis' beschikken. Dat betekent dat de evenwichtsorganen moeten 'dubbelen' als gehoororgaan. Ondanks veel onderzoek in de voorgaande decennia zijn daarbij de rollen van de deelorganen van het labrynt nog steeds niet eenduidig vastgesteld. Ook zijn er verschillen per visgroep (groepsoorten, families, ordes en hoger).

De zebrabarbeel heeft voor dit onderzoek meerdere voordelen. Zo zijn het kleine, gemakkelijk in gevangenschap te houden, tropische visjes. Door het kleine formaat hoeft een gehoor-testopstelling (een groot vat met onderwater-luidsprekers) niet problematisch groot te zijn. Een belangrijk voordeel is ook de beschikbaarheid van mutanten die een erfelijk defect aan het labrynt hebben. Hierdoor kunnen verschillende deelorganen apart worden onderzocht.

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

Opzet van 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 ze al direct op het geluid.

Titel studie: Ouder-specifieke overerving van alcoholconsumptie DEC nummer: 2010.I.01.009

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 genetische factoren in belangrijke mate bepalend zijn voor individuele variatie in het risico op alcoholverslaving, dat gekenmerkt wordt door verlies van controle over alcoholgebruik. Recent onderzoek laat zien dat het ingewikkelder is dan dat, namelijk, dat er sprake is van ouder-specifieke overerving van alcoholverslaving. In deze studie wordt de rol van chromosoom 2 van de muis - en individuele genen in deze regio - onderzocht in het ontstaan van alcoholverslaving. De hypothese is dat specifieke genen op chromosoom 2 van de muis bepalend zijn voor individuele verschillen in de gevoeligheid voor alcohol.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is om de verantwoordelijke regio op dit chromosoom nader in kaart te brengen.

Opzet van onderzoek: Muizen die afkomstig zijn van verschillende oudercombinaties worden getest voor alcoholconsumptie en alcoholpreferentie. Met dit experiment kunnen de onderzoekers meer inzicht krijgen in de ouder-specifieke overerving van alcoholverslaving en vervolgens bestuderen welke genen hier verantwoordelijk voor 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: Alcohol in de adolescentie DEC nummer: 2010.I.01.010

Achtergrond: De kans dat iemand, die in aanraking komt met alcohol ook daadwerkelijk verslaafd raakt wordt bepaald door een aantal factoren. Een toenemend probleem is alcoholmisbruik bij jongeren. Uit studies bij de mens is duidelijk geworden dat alcoholgebruik op jonge leeftijd bepalend is voor het risico op alcoholverslaving in volwassenheid. Recent hebben de onderzoekers laten zien dat muizen belangrijke gedragskenmerken van alcoholverslaving ontwikkelen. In dit onderzoek maken zij gebruik van deze gedragskenmerken en willen zij gericht onderzoek doen naar de effecten van alcoholconsumptie tijdens de ontwikkeling op de gevoeligheid voor alcoholverslaving in volwassenheid.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is het effect van alcoholconsumptie op verschillende leeftijden in de adolescentie op alcoholverslaving op latere leeftijd bepalen. De hypothese is dat alcoholgebruik op jonge leeftijd de gevoeligheid voor alcoholverslaving op latere leeftijd verhoogt; leeftijd van eerste blootstelling zal omgekeerd evenredig zijn met de gevoeligheid voor alcoholverslaving.

Opzet van onderzoek: Muizen starten op verschillende leeftijden met alcoholconsumptie. Vervolgens worden ze op dezelfde leeftijd in volwassenheid getest op gedragskenmerken voor alcoholverslaving. Hiervoor wordt de alcoholoplossing bitter gemaakt door kinine toe te voegen. Kenmerkend voor alcoholverslaving, zullen deze muizen minder gevoelig zijn voor de toevoeging van deze bittere stof.

Titel studie: Farmacologische validatie van schuilgedrag in de thuiskooi als predictor voor psychopathologische aandoeningen, vervolgstudie
DEC nummer: 2010.I.01.011

Farmacologische validatie van een muismodel voor manisch-depressiviteit

Achtergrond: Stoornissen in de expressie van activiteit, angst en sociaal gedrag vormen een belangrijk klinisch probleem. Aangezien ziektebeelden als bv 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 manisch-depressiviteit. In deze studie zal het fenotype in de muis verder gevalideerd worden door toediening van stoffen die momenteel bij mensen met stemmingsstoornissen en depressie gegeven worden. Doel/hypothese: Met deze studie zal worden getracht het muismodel voor manisch-depressiviteit verder te ontwikkelen en te valideren. Opzet van onderzoek: Het diermodel in de muis is ontwikkeld om op detailniveau de regulatie en oorzaken van manisch-depressiviteit te onderzoeken. In deze studie zullen diverse stoffen die nu worden gebruikt bij patiënten in het muismodel worden onderzocht om de validiteit van het muismodel verder te bepalen.



Normaal sociaal gedrag bij de muis. Een gezonde laboratoriummuis is alert, nieuwsgierig, gaat sociale interacties aan, ziet er doorvoed en verzorgd uit. Hier twee muizen die elkaar voor het eerst ontmoeten en die dit gedrag laten zien.



Titel studie: Rol van de dopamine receptor D1 in angst en decision-making bij ratten DEC nummer: 2010.I.01.012

Achtergrond: Een cruciaal aspect van het dagelijks functioneren is het maken van efficiënte keuzes op de lange termijn. Bij veel psychiatrische aandoeningen is dit keuzegedrag verstoord. Bij het maken van keuzes zijn verschillende processen op hersenniveau betrokken, maar het is nog niet duidelijk welke hersengebieden en neurotransmitters in de verschillende fasen van keuzegedrag een rol spelen. In dit onderzoeksprogramma wordt getracht de neurobiologische basis van keuzegedrag te ontrafelen door gebruik te maken van een translationeel diermodel voor keuzegedrag dat analoog is aan de bij mensen veelgebruikte Iowa Gambling Task.

Doel/ hypothese: De rol van dopamine, een belangrijke neurotransmitter betrokken bij cognitieve processen, in het keuzegedrag van ratten onderzoeken.

Opzet van onderzoek: Ratten met een verminderde functionaliteit van de dopamine-receptor D1 zullen worden getest op zowel emotionele responsen als keuzegedrag. In mensen is het niet mogelijk om op een dergelijk detailniveau hersenprocessen te bestuderen. In deze studie worden daarom proefdieren gebruikt om de neurobiologische processen te onderzoeken om uiteindelijk meer inzicht te krijgen in de verstoorde hersenfunctionaliteit van psychiatrische patiënten.

Titel studie: Oefenen voor het prepareren en aanhouden van dieren ten behoeve van maken toekomstige GG muismodellen DEC nummer: 2010.I.01.013

Genfunctie onderzoek voor hersenziekten

Achtergrond: Psychiatrische aandoeningen, zoals schizofrenie en eetstoornissen, zijn ernstige ziektebeelden met onbekende oorzaak. Het is daarom moeilijk om doelgerichte therapieën te ontwikkelen. Dit onderzoek draagt bij aan de ontrafeling van de oorzaak van deze complexe ziektebeelden en is gebaseerd op recente bevindingen uit humane genetische studies, waarbij kandidaatgenen voor deze ziekten zijn ontdekt.

Doel/hypothese: Het functioneel testen van deze kandidaatgenen bij de muis maakt het mogelijk om de neurobiologische mechanismen die ten grondslag liggen aan deze ziektebeelden te bestuderen.

Opzet van onderzoek: Genereren van muizenlijnen waarbij humane kandidaatgenen voor ziekten functioneel worden bestudeerd.

Titel studie: Gedragsstudie naar adjunct therapie van GR antagonisten en SSRIs DEC nummer: 2010.I.01.014

Achtergrond: Bij mensen met psychotische depressie is niet alleen de activiteit van boodschapperstoffen in de hersenen veranderd, maar ook de afgifte van stresshormonen. Hierdoor krijgen patiënten last van psychoses en depressieve klachten.

Doel/hypothese: Vaststellen of een antidepressivum beter werkt als het samen gegeven wordt met een farmacon dat stresshormoon effecten remt.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers geven muizen die te veel corticotropine releasing factor (CRF) in het brein hebben de gecombineerde behandeling. Daarna meten ze het effect daarvan op piepjes van muizenpups en op de verwerking van zintuiglijke informatie. Ook meten ze de hoeveelheid stresshormoon in het bloed en de hoeveelheid boodschapperstof in bepaalde hersengebieden.

Titel studie: Genetics of hyperactivity behavior in an animal model of anorexia nervosa DEC nummer: 2010.I.01.015

De genetica van hyperactief gedrag in een diermodel van anorexia nervosa

Achtergrond: Eetstoornissen zijn complexe psychiatrische aandoeningen. Patiënten die aan deze aandoening lijden, vertonen allerlei gedragseigenschappen, zoals verhoogde angst, hyperactief en obsessief-compulsief gedrag en veranderde eetlust. 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 het is onbekend welke genen hierbij een rol spelen.

Doel/hypothese: Het neurobiologische mechanisme van hyperactief gedrag bij anorexia nervosa ontrafelen.

Opzet van onderzoek: Door middel van een genetische studie bij muizen, in een dier model van anorexia nervosa, worden delen van het genoom geïdentificeerd die een rol spelen bij deze pathofysiologische processen.

Titel studie: Effect of 2-iminobiotin treatment on long-term brain damage and functional outcome after neonatal hypoxia-ischemia DEC nummer: 2010.I.01.016

Het effect van 2-IB behandeling op lange-termijn hypoxisch-ischemische hersenschade en functioneren in de pasgeboren rat

Achtergrond: Ondanks vooruitgang in de perinatale zorg, maken ongeveer 2000 pasgeborenen in Nederland een zekere mate van zuurstofgebrek (hypoxie-ischemie (HI)) bij de geboorte door, waarvan ongeveer 200 in een matige tot ernstige vorm. Op dit moment zijn er geen effectieve behandelingsmogelijkheden, anders dan ondersteunende therapie en lichaamskoeling. 2-iminobiotin (2-IB) is het eerste farmaceutische middel dat in ontwikkeling is speciaal voor de behandeling van pasgeborenen met matige tot ernstige HI. Tot op heden zijn er in uitgebreide toxicologische trials geen bijwerkingen gevonden.

Doel/hypothese: Doel van deze studie is de dosis-effect-relatie onderzoeken van 2-IB toediening na perinatale asfyxie zowel bij mannelijke en vrouwelijke ratten. Uitkomstmaten zijn niet alleen de histologische verbeteringen, maar ook het functioneren qua gedrag en motoriek. De onderzoekers willen de beste dosering vinden om te kunnen starten in fase 2a humaan onderzoek.

Opzet van onderzoek: Het zuurstofgebrek in de hersenen wordt nagebootst in 7-dagen oude ratten. De ratten worden hierna behandeld met 2-IB of als controle met het oplosmiddel. De ratten groeien op en worden in de volgende weken getest op hun motorische (bewegings-) 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 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 onoverkomelijk. Na euthanasie worden de hersenen van de ratten onderzocht.

Titel studie: Effect of chronic SSRI treatment on fear and anxiety DEC nummer: 2010.I.01.017

Het effect van chronische behandeling met selectieve serotonine heropname remmers op angst en vrees

Achtergrond: Eén op de tien mensen heeft last van angststoornissen. Veranderingen in het serotonine systeem lijken een belangrijke rol te spelen in het ontstaan van angststoornissen. SSRI's, serotonine transporter heropname remmers, zijn op

dit moment dan ook de meest gebruikte farmacologische behandeling bij angststoornissen. Welke veranderingen in het serotonine systeem precies ten grondslag liggen aan het ontstaan van angststoornissen, en de precieze rol van de serotonine transporter hierbij, is echter nog onbekend.

Doel/hypothese: bestuderen of chronische behandeling met SSRIs angst- en vrees-gerelateerd gedrag kan verlagen in verschillende startle paradigma's. Dit geeft informatie over de translationele waarde van de startle paradigma's. Daarnaast kunnen de onderzoekers kijken of de effecten van chronische SSRI behandeling lijken op de veranderingen die gevonden zijn in serotonine transporter knock-out ratten.

Opzet van onderzoek: Binnen deze studie wordt gekeken naar de effecten van chronische SSRI behandeling op 3 verschillende startle paradigma's, welke angst (light-enhanced startle), vrees (fear-potentiated startle) of het aanleren van vrees (fear acquisitie) meten.

Titel studie: Fear conditioning in the serotonin transporter knock out rat

DEC nummer: 2010.I.01.018

Veranderde angst conditionering in de serotonine transporter knock-out rat

Achtergrond: Eén op de tien mensen heeft last van angststoornissen. Veranderingen in het serotonine systeem lijken een belangrijke rol te spelen in het ontstaan van angststoornissen. SSRI's, serotonine transporter heropname remmers, zijn op dit moment dan ook de meest gebruikte farmacologische behandeling bij angststoornissen. Welke veranderingen in het serotonine systeem precies ten grondslag liggen aan het ontstaan van angststoornissen, en de precieze rol van de serotonine transporter hierbij, is echter nog onbekend. Uit voorgaande studies is gebleken dat ratten die de serotonine transporter (SERT KO) missen abnormale angst conditionering laten zien.

Doel/hypothese: bestuderen of verhoogde context-gerelateerde angst conditionering verantwoordelijk is voor de veranderingen in angst conditionering die gevonden zijn in de SERT KO rat en onderzoeken of het verhoogde angst gedrag in de SERT KO rat al op jonge leeftijd aanwezig is.

Opzet van onderzoek: de studie bestaat uit verschillende experimenten. Allereerst wordt er gekeken naar veranderingen in angstniveau op jonge leeftijd. Daarnaast wordt er specifiek gekeken of 1 type angst (context) verantwoordelijk is voor de gevonden gedragsveranderingen in de SERT KO rat en of verlaging van dit type angst met behulp van anxiolytica de eerder gevonden gedragsveranderingen in de SERT KO normaliseert.

Titel studie: Effects of chronic Celecoxib on cognitive changes in olfactory bulbectomized rats

DEC nummer: 2010.I.01.019

Effecten van de ontstekingsremmer Celecoxib in een diermodel voor de ziekte van Alzheimer

Achtergrond: Verwijdering van de olfactoire bulbus (OBX) in een rat leidt tot hyperactiviteit en leer- en geheugenproblemen. OBX leidt tot het afsterven van zenuwcellen op verschillende plaatsen in de hersenen. Ook vindt er waarschijnlijk activatie plaats van ontstekingscellen in de hersenen, dit gaat gepaard met de productie van o.a. cytokines. In dit onderzoek wordt onderzocht of ontstekingsremmers een positief effect hebben op het leer- en geheugenvermogen van de OBX rat.

Doel/hypothese: Onderzoeken of Celecoxib leidt tot een verbeterd leer- en geheugenvermogen in de OBX rat.

Opzet van onderzoek: Controle ratten en OBX ratten zullen met elkaar worden vergeleken. De onderzoekers hebben verschillende groepen dieren. Aan één groep OBX en controle dieren zal celecoxib gedurende 3 weken, beginnende één week voor de OBX operatie, dagelijks worden toegediend. Aan een andere groep OBX en controle dieren beginnen ze met de celecoxib toediening drie weken na de OBX operatie. Daarnaast zijn er nog een OBX groep en een controle groep die geen stof krijgen toegediend.

Titel studie: Gemodificeerde mesenchymale stamcellen als therapie voor hypoxisch-ischemische hersenschade

DEC nummer: 2010.I.01.020

Achtergrond: Eerdere studies hebben aangetoond dat behandeling met stamcellen of groeifactoren na neonatale hersenschade in de muis een positief effect heeft op het gedrag van de dieren, maar de schade is nog steeds groot. Door de 2 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 van onderzoek: Na hersenschade zullen de stamcellen via de neus toegediend worden. Om te bepalen of groeifactor overexpressie leidt tot herstel worden de dieren op 28 dagen na schade getermineerd. De complexe interactie tussen mesenchymale stamcellen en het milieu in de hersenen na schade is niet na te bootsen in een invitro systeem of een computermodel.

Titel studie: De functie van RGMa-Neogenin signaaltransductie in de ontwikkeling van de hersenen

DEC nummer: 2008.I.05.037

Achtergrond: RGMa en Neogenin zijn eiwitten die de aanleg van zenuwbanen in de hersenen reguleren. Een verstoorde werking van de RGMa-Neogenin signaaltransductie resulteert in foutief aangelegde zenuwbanen in de muis, onder andere in hersengebieden betrokken bij schizofrenie en autisme. Daarnaast speelt RGMa-Neogenin signaaltransductie een belangrijke rol in het verhinderen van herstel van beschadigde zenuwbanen als gevolg van hersenbeschadiging of dwarslaesie. De kennis die met dit onderzoek wordt opgedaan zal bijdragen aan een verbeterde behandeling van hersenbeschadiging en dwarslaesie en aan de ontwikkeling van therapieën die bovengenoemde hersenafwijkingen behandelen of voorkomen.

Doel/hypothese: Doel van dit onderzoek is de functie van RGMa-Neogenin signaaltransductie in de ontwikkeling van het brein onderzoeken en eiwitten die een rol spelen in de Neogenin signaaltransductie cascade identificeren.

Opzet van onderzoek: Dit onderzoek richt zich op de identificatie van hersenstructuren en zenuwbanen waarvoor de ontwikkeling de RGMa-Neogenin signaaltransductie essentieel is. Daarnaast zal het Neogenin eiwit opgezuiverd worden uit het muizenbrein en zullen de eiwitten die aan Neogenin binden en een rol spelen in de signaaltransductie cascade worden geanalyseerd.

Titel studie: Farmacologische en toxicologische eigenschappen van Ion kanalen

DEC nummer: 2007.I.10.113

Achtergrond: Om te communiceren moeten zenuwcellen signalen versturen en ontvangen. Voor deze signaalontvangst worden zgn 'receptor-gekoppelde ion kanalen' gebruikt. Echter, het functioneren van deze ionkanalen 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 van onderzoek: De ionkanalen kunnen tot expressie worden gebracht in onbevruichte (*Xenopus*) oocyten. Met elektrofysiologische technieken kan vervolgens het functioneren van deze ionkanalen in aan- en afwezigheid van giftige stoffen worden bestudeerd om te komen tot een betere risicobeoordeling.

Titel studie: De rol van microRNA's in de ontwikkeling en connectiviteit van het zenuwstelsel.
DEC nummer: 2009.I.12.110

De rol van microRNA's in de ontwikkeling van het zenuwstelsel.

Achtergrond: Ontwikkelingsstoornissen van de hersenen kunnen zich uiten in gedragsafwijkingen bij kinderen en jong volwassenen. De ontwikkeling van het netwerk van zenuwcellen in het brein wordt onder andere gereguleerd via een recent ontdekt mechanisme middels zogenaamde microRNA's. Deze kleine moleculen kunnen beschouwd worden als regeleenheden die de identiteit van cellen mede bepalen en de ontwikkeling van een cel in goede banen leiden. Het ontbreken van bepaalde microRNA's kan leiden tot hersenstoornissen, maar er is nog weinig bekend over het werkingsmechanisme van deze kleine RNA moleculen.

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

Opzet van onderzoek: Dit onderzoek zal kijken naar de rol die specifieke microRNA's spelen tijdens de vroege ontwikkeling van zenuwcellen door middel van in vitro kweken. Er zal daarnaast gekeken worden naar de rol van microRNA's binnen de complexe interactie van moleculaire processen die betrokken zijn bij de gehele hersenontwikkeling met behulp van in vitro en in vivo studies.

Titel studie: De werkingsmechanismen van testosterone propionate en vardenafil op vrouwelijk seksueel gedrag in het sub-primed model
DEC nummer: 2009.1.12.105

Achtergrond: Vrouwelijke seksuele disfunctie is een vaak voorkomend probleem. Met een diermodel wordt onderzoek gedaan naar de achterliggende mechanismen. Testosteron in combinatie met vardenafil heeft een stimulerende werking op seksueel gedrag in disfunctionele 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. Met dit onderzoek gaan de onderzoekers bekijken of de werking centraal (in de hersenen) en/of perifeer (plaatselijk in de vaginale streek) is.

Doel/hypothese: Het doel is het achterhalen van de werking van de combinatie-behandeling van testosteron met vardenafil op vrouwelijk seksueel gedrag. De onderzoekers verwachten dat de vardenafil zowel een perifere (plaatselijk) als centrale (in de hersenen) werking heeft.

Titel studie: Modulatie van sensitisatie van verslavende stoffen door G-eiwit
DEC nummer: 2010.I.01.021

Beïnvloeden van de locomotor sensitiserende effecten van verslavende stoffen.

Achtergrond: Drugverslaving is een enorm 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 en invloed hebben op hoe verslavende stoffen leiden tot een verhoging van de activiteit.

Doel/hypothese: 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 de melanocortine receptor stimuleren danwel remmen, de effecten van verslavende stoffen beïnvloeden. Hierbij kijken ze 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: Prepuls inhibitie en CRF: interactie met glutamaat, GABA en intracellulaire signalering DEC nummer: 2010.I.01.022

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

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. In deze vervolgstudie wordt gekeken naar interacties met andere boodschapperstoffen, GABA en dopamine.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers maken gebruik van muizen die overmatig veel CRF in het brein hebben. Geme- ten 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: Receptoren en hersengebieden betrokken bij de effecten van gewichtsveranderende medicatie

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 bijwerkingen. Dit levert grote gezondheidsrisico's op, omdat de pa- tiënten 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 aanwijzin- gen 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.

Opzet van onderzoek: Door op specifieke plekken in het brein de expressie van specifieke genen te veranderen met behulp van virussen, wordt inzicht verkregen in de rol van deze genen en hersengebieden in zowel gewichtsregulatie in het algemeen, alsook in de veranderde energiebalans door olanzapine. In het lab zijn virussen gemaakt die niet ziekte- verwekkend zijn, maar wel langdurige verandering in gen-expressie kunnen opwekken. Deze virussen, gericht tegen spe- cifieke 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 controleratten een "neutraal" virus geïnjecteerd. Na afloop van de proef worden op hersenweefsel verschil- lende metingen gedaan.

Vergadering 10 februari 2010

Titel studie: Instructie injecteren en opereren - onderwijsaanvraag

DEC nummer: 2010.I.02.024 was: 2007.I.01.002

Doel/hypothese: 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 de 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: Validatie van het spatieel cognitief varkens holeboard: een scopolamine dosis-respons studie.

DEC nummer: 2010.I.02.025

Achtergrond: Met behulp van de stof scopolamine kan het geheugen van een mens of dier tijdelijk en op een milde manier worden stilgelegd. Door varkens te trainen in een 'holeboard' en ze daar te leren 4 beloonde van 12 onbeloonde voerbakken te onderscheiden en ze vervolgens scopolamine in verschillende concentraties toe te dienen, kan worden onderzocht of deze testopstelling in staat is de prestaties van gezonde dieren van die van dieren met een deficit te onderscheiden. Door verschillende doseringen te gebruiken kan een dosis-respons curve worden opgemaakt waardoor in het vervolg voor het varken een dosering gekozen kan worden welke effectief is, maar zo min mogelijk bijwerkingen veroorzaakt.

Doel/hypothese: Door middel van deze studie kan het spatieel cognitieve holeboard voor varkens (een test om leervermogen en geheugen te kunnen meten) verder gevalideerd worden waardoor de betrouwbaarheid toeneemt. Ook kan er worden bepaald in welke dosering de stof scopolamine het beste kan worden toegediend bij het varken.

Opzet van onderzoek: 8 varkens zullen allereerst gedurende korte tijd worden gewend aan de gebruikte testopstelling. Hierna zullen ze worden getraind op een bepaalde configuratie totdat ze een goede prestatie leveren (weinig foute voerbakken kiezen). Wanneer ze dit stadium hebben bereikt, zullen de dieren 3 keer een dosis scopolamine en 1 keer een zoutoplossing (controle) toegediend krijgen via een onderhuidse injectie voordat ze opnieuw in de testopstelling worden gebracht. De prestaties van de dieren onder de verschillende condities zullen worden geregistreerd evenals de eventuele bijwerkingen.

Titel studie: Training medewerkers CardioNMR

DEC nummer: 2008.II.06.055

Doel/hypothese: : Het aanleren van specifieke procedures aan medewerkers van de CardioNMR.

Om expertise en continuïteit te waarborgen mbt NMR- experimenten worden (nieuwe) medewerkers getraind in specifieke procedures en technieken. Door medewerkers vooraf voldoende te trainen zal de kans dat er door fouten ongewenste uitval optreedt flink afnemen. Daarnaast versterkt deze ervaring de betrouwbaarheid van de uiteindelijke resultaten.

Titel studie: De rol van het mitotic checkpoint in tumorontwikkeling en de potentie als doelwit in antikanker therapie

DEC nummer: 2010.I.02.026

Achtergrond: Tijdens de celdeling wordt het erfelijk materiaal eerlijk verdeeld over de dochtercellen. Wanneer deze verdeling niet goed verloopt, krijgen de dochtercellen ongelijke hoeveelheden chromosomen. Een groot deel van de cellen in humane tumoren hebben ongelijke hoeveelheden chromosomen. De vraag is nu of deze ongelijke verdeling een oorzaak is van kanker.

Daarnaast is gebleken dat tumorcellen dood gaan als de verdeling van de chromosomen te erg verstoord wordt.

Doel/hypothese: Met dit muismodel willen de onderzoekers twee vragen beantwoorden: of de ongelijke chromosoomverdeling ten grondslag ligt aan tumorvorming enerzijds en of ernstige verstoring van de verdeling zou kunnen leiden tot afname van tumorgroei anderzijds.

Titel studie: The role of IL-12, TNF-alpha and IL-2 in depression.

DEC nummer: 2010.I.02.027

De rol van IL-12, TNF-alfa en IL-2 in depressie

Achtergrond: Bij verschillende immunologische ziekten is een positief verband gevonden tussen de ziekte (bijvoorbeeld de ziekte van Crohn, reumatoïde artritis en multiple sclerose) en depressie. Mogelijk wordt dit veroorzaakt doordat cytokines (stoffen van het immuunsysteem) de hersenen bereiken en zo bepaalde hersengebieden activeren waardoor het gedrag wordt beïnvloed. Met dit experiment meten de onderzoekers anhedonie, het onvermogen om plezier te beleven, na toediening van de cytokines IL-12 en TNF-alfa. De signalering van deze cytokines is bij inflammatory bowel disease (darmontsteking) sterk verhoogd.

Doel/hypothese: Meer inzicht verkrijgen in het neuro-immuunnetwerk dat mogelijk ten grondslag ligt aan anhedonie en depressie.

Opzet van onderzoek: Nadat de ratten zijn getraind in de ICSS opstelling, wordt IL-12, TNF-alfa of IL-2 geïnjecteerd (positieve controle, reeds bewezen dat IL-2 een anhedonische werking heeft). Daarna worden de ratten gedurende 3 weken in de ICSS opstelling getest om de mate van anhedonie te meten. Na deze 3 weken krijgen de ratten eenzelfde injectie om vervolgens de geactiveerde cellen in de breintjes, het ruggenmerg en de darmen te bepalen.

Titel studie: Effect of chronic social stress on adaptive behaviour of CD1 mice in the modified hole board

DEC nummer: 2010.I.02.028

Het effect van chronische sociale stress op adaptieve capaciteiten van CD1 muizen

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. De bestaande diermodellen voor angst meten biologische relevante, en dus adaptieve angst. Dit onderzoek richt zich op het identificeren van non-adaptieve (pathologische) angst in muizen. Hier wordt de invloed van sociale stress op het aanpassingsvermogen van CD1 muizen onderzocht door deze herhaald bloot te stellen aan een nieuwe omgeving. Het gevonden gedragsprofiel kan de kennis over de ontwikkeling van pathologische angst vergroten en de welzijnsbewaking van deze dieren verbeteren.

Doel/hypothese: Het doel van het onderzoek is uitzoeken of chronische sociale stress in gezonde CD-1 muizen invloed

heeft op de ontwikkeling van pathologische angst. Daarnaast kunnen de resultaten indicaties geven voor de omgevingsfactoren die van invloed zijn op de emotionaliteit van muizen (gericht op het verbeteren van welzijn) en zouden in de toekomst ook vertaald kunnen worden naar andere diersoorten.

Opzet van onderzoek: Gedrag kan alleen worden onderzocht in levende dieren. Muizen worden vanaf 4 weken leeftijd herhaaldelijk gehergroepeerd, of blijven in een stabiele groep (controle). Het effect van deze procedure op habituatie van (angstgerelateerd) gedrag in een nieuwe omgeving wordt onderzocht. Hiervoor worden muizen herhaaldelijk blootgesteld aan dezelfde omgeving 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: Possible anxiolytic effects of food restriction after inescapable footshocks DEC nummer: 2010.I.01.029

Mogelijk angst remmend effect van voedselrestrictie in een diemodel voor post traumatische stress stoornis

Achtergrond: Angststoornissen komen helaas veel voor (per jaar lijdt naar schatting één op de acht mensen aan een angststoornis). Behandeling met bestaande geneesmiddelen voor angststoornissen ontstaan door trauma is in veel gevallen nog niet of onvoldoende succesvol. Recent hebben onderzoekers aangetoond in een diemodel voor posttraumatische stress stoornis, afgekort PTSS, dat kooiverrijking anxiolytische effecten heeft. Kooiverrijking verhoogt de hoeveelheid beweging die ratten krijgen. Andere onderzoeken hebben aangetoond dat het verminderen van calorie-inname (voedselrestrictie) een positief effect heeft op het verminderen van angstige en depressieve gevoelens. Het mechanisme achter het “therapeutische” effect van voedselrestrictie en meer beweging is nog grotendeels onbekend. Er zijn stoffen (o.a. bepaalde hormonen) gevonden in mensen en knaagdieren die door beide processen beïnvloed worden.

Het hier voorgestelde experiment geeft antwoord op de vraag of voedselrestrictie de verhoogde angst van de dieren in dit PTSS model kan remmen. Daarbij kunnen de onderzoekers een indicatie krijgen van welke van de orexigene (eetlust opwekkende) en anorexigene (eetlustremmende) stoffen verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor het antidepressieve effect.

Hiermee hopen de onderzoekers te komen tot identificatie van nieuwe aangrijpingspunten voor geneesmiddelen voor de behandeling van angst/depressie.

Doel/hypothese: Onderzoeken of het verminderen van calorie inname de toegenomen angst van dieren uit het PTSS model kan normaliseren. Eveneens wordt de rol onderzocht van verschillende stoffen, die te maken hebben met voedselinname, in het verminderen van de angst.

Opzet van onderzoek: In dit experiment willen de onderzoekers de calorie inname verminderen in ratten die blootgesteld zijn aan voetschokken.

De dieren zullen vervolgens worden getest op hun (angst) gedrag in het openveld en forced swim test. Uiteindelijk zullen hun hersenen en bloedmonsters worden gebruikt voor moleculair onderzoek.

Titel studie: Het AMP/CDP-mengsel als knaagdiermodel voor bipolaire stoornis: prepulse inhibitie en effect van Valproaat DEC nummer: 2010.I.02.030

Achtergrond: Onbehandelde manische depressiviteit kan normaal maatschappelijk functioneren ernstig belemmeren. Desondanks is het onderliggend ziektemechanisme grotendeels onbekend, evenals de werkingsmechanismen van medicijnen bij manische depressie (zg. mood stabilizers). Dit wordt mede veroorzaakt door een gebrek aan goed gevalideerde diemodellen. In het amphetamine/chloordiazepoxide-model voor manische depressie wordt een mengsel van voorge-noemde stoffen toegediend aan een knaagdier, met hyperactiviteit tot gevolg. Vermindering van de hyperactiviteit door

een stof wordt gezien als maat voor 'mood stabilizing' effecten. Echter, in dit model is nooit gekeken naar informatieverwerking in de hersenen.

Doel/hypothese: Informatieverwerking onderzoeken in muizen na toediening van een mengsel van amfetamine en chloordiazepoxide, met daarnaast effecten van voorbehandeling met de mood stabilizer Valproaat hierop. Verwacht wordt dat de informatieverwerking is verstoord en kan worden verbeterd door Valproaat.

Opzet van onderzoek: Het gaat hier om toediening van een mengsel van amfetamine en chloordiazepoxide, hetgeen hyperactiviteit induceert, die weer kan worden tegengegaan door klinisch effectieve medicijnen zoals mood stabilizers. De vraag hier is of naast deze hyperactiviteit een verstoring plaatsvindt in informatieverwerking, omdat ook deze parameter is verstoord in patiënten. Tevens worden effecten van de mood stabilizer Valproaat onderzocht.

Titel studie: Role of GRK2 in regulation of microglia activation and silencing DEC nummer: 2010.I. 02.031

Rol van GRK2 in regulatie van de activiteit van microglia

Achtergrond: Ontstekingen veroorzaken vaak chronische pijn, zelfs als de ontsteking al genezen is. De chronische pijn na ontsteking is moeilijk te behandelen en er is nog maar weinig bekend over de processen die deze pijn reguleren. Onderzoekers hebben in vorig onderzoek laten zien dat normale hoeveelheden van een specifiek eiwit (GRK2) in een bepaald type cellen (microglia, ontstekingscellen in hersenen en ruggenmerg), nodig zijn om chronische pijn te voorkomen.

Doel/hypothese: Doel van deze studie is na te gaan wat de functie van het eiwit GRK2 is in de cellen die zo belangrijk zijn voor het regelen van de duur van pijn bij en na ontsteking. Met de resultaten van deze studie hopen de onderzoekers nieuwe aanknopingspunten te vinden voor het ontwikkelen van een behandeling voor chronische pijn.

Opzet van onderzoek: In deze studie zullen de onderzoekers gebruik maken van cellen van muizen met normale gehalten van het eiwit GRK2 en muizen die te weinig GRK2 maken. Deze cellen zullen ze in het laboratorium gebruiken om te kijken hoe GRK2 de verschillende functies van deze cellen reguleert, zodat ze kunnen nagaan waar het mis gaat in cellen die te weinig GRK2 bevatten. Dezelfde muizen hebben ze eerder gebruikt om te laten zien dat dit eiwit een belangrijke rol speelt in het regelen van de duur van ontstekingspijn. Daarom vormen juist de cellen van deze muizen een goed model voor het beantwoorden van de vraag wat er mis gaat met de functie van deze cellen als ze te weinig GRK2 hebben.

Vergadering 10 maart 2010

Titel studie: De rol van Sema7A in hippocampale synaptische transmissie en activiteitsafhankelijke plasticiteit

DEC nummer: 2010.I. 03.032

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 onderzoeken welke moleculaire mechanismen normaal ten grondslag liggen aan het tot stand komen van neuronale verbindingen.

Doel/hypothese: Het doel van dit onderzoek is de functie van Sema7A, een 'axon guidance eiwit', in een specifiek zenuwnetwerk, de hippocampus, bepalen. Verder wordt ook onderzocht hoe Sema7A de functie van dit zenuwnetwerk beïnvloedt.

Opzet van onderzoek: In hersenplakjes wordt de communicatie tussen neuronen gemeten. Het effect van Sema7A op deze communicatie wordt bepaald door Sema7A toe te voegen. Om te bepalen hoe Sema7A werkt, zullen specifieke stoffen worden toegediend en zal gemeten worden of Sema7A dan nog werkt. De functionele betekenis van Sema7A wordt verder onderzocht door gebruik van muizen die dit eiwit niet maken.

De aanwezigheid van complete en complexe zenuwnetwerken is nodig om de rol van Sema7A te bestuderen. Dit is niet na te bootsen in celcultures.

Titel studie: The effect of predictability of pain on the somatosensory-evoked potential

DEC nummer: 2010.I. 03.033

Effect van voorspelbaarheid van pijn op pijngerelateerde hersenactiviteit

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. Onze onderzoeksgroep heeft een model ontwikkeld, waarbij aan de hand van het meten van hersenactiviteit de mate van pijn bij dieren beoordeeld kan worden. De invloed van verschillende emoties (bijv. angst) op deze pijngerelateerde hersenactiviteit is nog niet bekend. Deze kennis zal bijdragen aan de ontwikkeling van betere objectieve parameters om pijn bij dieren adequaat te kunnen detecteren en te meten.

Doel/hypothese: Omdat de verwachting is dat verschillende emoties de pijnervaring, en daarmee de hersenactiviteit, beïnvloeden, onderzoekt de huidige studie wat het effect is van verschillende emotionele omstandigheden op pijngerelateerde hersenactiviteit.

Opzet van onderzoek: Er zal worden gekeken naar het gedrag en de hersenpotentialen van een groep dieren die elektrische pulsjes als pijnprikkels 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: Snelle corticosteroid responsen in de amygdala: tegenovergestelde effecten van MR en GR?

DEC nummer: 2010.I.03.034

Gaan de snelle effecten van de stress hormonen in de hersenen van de muis via verschillende receptoren?

Achtergrond: Stressgerelateerde aandoeningen zijn een belangrijke risicofactor voor psychiatrische aandoeningen als depressie, angststoornissen en posttraumatische stress syndroom. De onderzoekers zijn geïnteresseerd in de vraag hoe stressvolle situaties en de daarmee gepaard gaande hormonale veranderingen de communicatie tussen hersencellen beïnvloeden. Ze verwachten met hun onderzoek op termijn een bijdrage te leveren aan de volksgezondheid.

Doel/hypothese: Met de aangevraagde experimenten willen de onderzoekers meer inzicht krijgen in de mechanismen die betrokken zijn bij het verwerken van leer- en geheugenprocessen bij emotioneel stressvolle gebeurtenissen. Deze processen spelen zich af in een specifiek hersengebied (de amygdala).

Opzet van onderzoek: De onderzoekers willen de invloed van corticosteron meten op de spontane activiteit van neuronen van de amygdala. Deze experimenten worden uitgevoerd in vers gesneden plakjes hersenweefsel met daarin de amygdala. Het meten van de activiteit vereist het gebruik van materiaal met een normaal ontwikkeld synaptisch systeem. Dit is een zeer complex systeem dat niet met cellijnen nagebootst kan worden. Synaptische transmissie verandert gedurende embryonale ontwikkeling en daardoor is het gebruik van gekweekte (primaire) cellen en cellijnen niet mogelijk. Verder zijn er zijn geen goede vervangende methoden aanwezig.

Titel studie: Effect van herhaalde corticosteron afgifte op de plasticiteit van de hippocampus en de amygdala

DEC nummer: 2010.I.03.035

Effect van herhaalde stress op hersenstructuren die een rol spelen bij leer- en geheugenprocessen.

Achtergrond: Stressgerelateerde aandoeningen zijn een belangrijke risicofactor voor psychiatrische aandoeningen als depressie, angststoornissen en posttraumatische stress syndroom. De onderzoekers zijn geïnteresseerd in de vraag hoe stressvolle situaties en de daarmee gepaard gaande hormonale veranderingen de communicatie tussen hersencellen beïnvloeden. Ze verwachten met hun onderzoek op termijn een bijdrage te leveren aan de volksgezondheid. Dit onderzoek heeft zich tot dusver gericht op de effecten die acute stressvolle situaties en het hormoon corticosteron (dat vrijkomt na stressvolle situaties) hebben op cellen in de hersenen. Doel/hypothese: Deze experimenten zullen belangrijke informatie geven over de invloed van stress hormonen op hersencellen en zullen derhalve bijdragen aan het ontwikkelen van therapeutische middelen voor het behandelen van stressgerelateerde aandoeningen van de amygdala, zoals angststoornissen en het posttraumatisch stress syndroom.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers willen spontane activiteit bestuderen in hersenweefsel van de muis waarin het neuronale circuit intact is. Dit vereist een normaal ontwikkeld synaptisch systeem. Dit is bovendien een zeer complex systeem dat niet met cellijnen nagebootst kan worden. Synaptische transmissie verandert gedurende embryonale ontwikkeling en daardoor is het gebruik van gekweekte (primaire) cellen en cellijnen niet mogelijk. Verder zijn er zijn geen goede vervangende methoden aanwezig.

Titel studie: Evolutionary effects on social behaviour and the role of nanopeptides DEC nummer: 2010.I.03.036

Sociaal gedrag en neuropeptiden in de guppy

Achtergrond: Veranderende omgevingen kunnen bepaalde evolutionaire druk uitoefenen dat snelwerkende effecten kan hebben op gedrag. De onderzoekers zijn erin geïnteresseerd in de effecten van een natuurlijke omgeving op het sociaal en antipredator gedrag van guppies (kleine vissen). Door gedomesticeerde guppies met wilde guppies uit Burgers Zoo te vergelijken kunnen ze onderzoeken of leven in deze semi-natuurlijke omgeving, het sociale en antipredator gedrag van deze vissen adaptief heeft veranderd. Verder zullen ze onderzoeken of deze gedragsveranderingen te maken hebben met de vasopressine familie van neuropeptiden, die betrokken zijn bij het sociale gedrag van vele soorten, inclusief mensen.

Doel/hypothese: De onderzoekers verwachten dat wilde guppies compactere scholen vormen, meer antipredator gedrag vertonen, minder exploratief zijn en veel sensitiever zijn voor alarm feromonen. Verder verwachten ze dat deze veranderingen te maken hebben met een verhoogde sensitiviteit voor de neuropeptiden isotocine en vasotocine in de wilde guppies.

Opzet van onderzoek: De sociale en antipredator gedragingen van zowel wilde als gedomesticeerde guppies worden getest en de stabiliteit van deze gedragingen wordt gemeten door elk individu tweemaal te testen. De relatie tussen schoolvorminggedrag en antipredatorgedrag wordt gemeten door deze gedragingen te vergelijken binnen een individu en tussen de populaties. Vervolgens zullen de onderzoekers een studie uitvoeren om vast te stellen welke doseringen van de verschillende neurale regelaars de sociale gedragingen van de twee verschillende guppylijnen effectief beïnvloeden.

Titel studie: Sociality in zebrafish DEC nummer: 2010.I.03.037

Sociaal gedrag en isotocine/vasotocine in zebravissen

Achtergrond: Veel diersoorten, waaronder zebravissen, kunnen leren van hun soortgenoten in een groep. De onderzoekers willen begrijpen welke rol de sociale context speelt in sociaal (leer)gedrag in zebravissen. Daarnaast willen zij meer inzicht krijgen in het hormonale mechanisme dat sociaal gedrag beïnvloedt. Daartoe testen zij zebravissen in een foerageer- en scholingsexperiment om zebravissen te kunnen testen op sociaal (leer)gedrag. Daarnaast willen zij isotocine/vasotocine toedienen in deze setup om de neiging tot sociaal gedrag te manipuleren.

Doel/hypothese: (1) Zebravissen gebruiken informatie van soortgenoten om te bepalen waar/hoe zij foerageren. (2) Zebravissen prefereren om samen te scholen met een school van een bepaalde grootte. (3) Toediening van isotocine/vasotocine beïnvloedt de 'sociale neiging' en daardoor het sociale (leer)gedrag in zebravissen.

Opzet van onderzoek: Nadat vastgesteld is met pilot studies dat de setup werkt en dat werkzame concentraties neuropeptiden worden gebruikt, zullen zebravissen worden blootgesteld aan het leren van een foerageertest en een samscholingsvoorkeurtest. Vervolgens zullen isotocine/vasotocine/antagonist worden toegediend om te bepalen wat dit voor uitwerking heeft op het sociaal (leer)gedrag.

Titel studie: Zebrafish social learning: 'personality' studies DEC nummer: 2009.I.06.046

Sociaal leren en karakter in zebravissen

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: Genetica in compulsief gedrag

DEC nummer: 2010.I.03.038

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is: pre-klinisch onderzoek verrichten mbt compulsief gedrag, met als eind doel een bijdrage te leveren aan het ontwikkelen van een nieuwe behandeling of therapie.

Opzet van onderzoek: Het compulsieve gedrag van muizen met verschillende genetische achtergronden wordt bestudeerd. In een diemodel voor OCD wordt het gedrag van muizen geobserveerd en hun genetische achtergrond bepaald om zo te onderzoeken welke genetische achtergrond (genotype) verantwoordelijk is voor een bepaald gedrag (fenotype).

Titel studie: Role of microglial GRK2 in epinephrine-induced allodynia

DEC nummer: 2010.I.03.039

Opzet van onderzoek: In het onderzoek worden muizen gebruikt waar het eiwit GRK2 specifiek is verlaagd in deze cellen in het ruggenmerg (microglia). De onderzoekers zullen het stresshormoon in de poot injecteren en vervolgens de gevoeligheid op mechanische prikkels (er worden haartje van verschillende dikte tegen de poot aan gehouden tot de muis de poot terug trekt) volgen.

Titel studie: Role of PKCe, PKA and MEK/ERK in epinephrine induced hyperalgesia in WT and mice with reduced nociceptor GRK2

DEC nummer: 2010.I.03.040

Nederlandse titel: Wat is de rol van GRK2 in microglia op de duur van een door stresshormoon geïnduceerde overgevoeligheid op pijn

De rol van specifieke cel signaalstoffen in aanhoudende overgevoeligheid voor pijn opgewekt door het stresshormoon epinephrine

Achtergrond: Chronische pijn is een veel voorkomend en moeilijk te behandelen klinisch probleem. Patiënten rapporteren vaak dat stress de pijn verergert. Laag GRK2 in alle cellen zorgt ervoor dat de door stresshormoon opgewekte overgevoeligheid voor pijnprikkels sterk verlengt in duur is.

Doel/hypothese: Het doel is te achterhalen welke specifieke celsignaalstoffen betrokken zijn bij de ontwikkeling van deze aanhoudende overgevoeligheid voor pijn in muizen met een laag niveau van het eiwit GRK2 in pijnzenuwcellen. De onderzoekers verwachten dat laag GRK2 zorgt voor een veranderde balans.

Opzet van onderzoek: Muizen worden in de poot voorbehandeld met remmers van bepaalde celsignaalstoffen voordat het stresshormoon wordt ingespoten in de poot. Vervolgens wordt de overgevoeligheid op stimulatie bekeken door op de poot haartjes van verschillende dikte te houden.

Titel studie: Opzetten van sociaal verlies met immunologische challenge als paradigma om langdurig anhedonie te induceren - herhaling¹

DEC nummer: 2009.I.06.036

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

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 het vorige experiment hebben de onderzoekers aangetoond dat een combinatie van factoren (immunologie, sociaal verlies en individuele huisvesting) leidt tot anhedonie.

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

Opzet van onderzoek: (An)hedonie is te meten met behulp van intracraniale zelf stimulatie (ICSS). Bij 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 model is ook translationeel naar de mens. In mensen zijn namelijk soortgelijke situaties denkbaar (gepest worden op school/werk kan leiden tot depressie).

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

DEC nummer: 2007.I.04.062

Achtergrond: Drugsverslaving en eetstoornissen vormen grote medische en maatschappelijke problemen. De huidige kennis over de onderliggende biologische factoren van deze ziektes is niet afdoende om deze problemen efficiënt het hoofd te bieden. Een belangrijke onderliggende biologische factor in deze is de werking van de lichaamseigen cannabinoid- en opiaatsystemen. Binnen het huidige onderzoek bestuderen de onderzoekers hoe het cannabinoid- en het opiaatsysteem precies hersenactiviteit kunnen reguleren.

Doel/hypothese: Het lichaamseigen cannabinoidstelsel en ook het opiaatsysteem spelen een grote rol in de regulatie van activiteit in hersengebieden die betrokken zijn bij motivatiegedrag. Vooral van belang is dat het cannabinoidstelsel en het opiaatsysteem elkaars werking beïnvloeden.

Opzet van onderzoek: In dit onderzoek wordt in hersenplakjes de activiteit van neuronen gemeten met elektrodes. Zo worden celnetwerken bestudeerd en kan bepaald worden hoe deze reageren op cannabinoiden en opiaten, die aan de

plakjes worden toegediend. Voor dit onderzoek worden muizen gebruikt, omdat specifiek de werking van het cannabinoïd- en opiaatsysteem in het echte zenuwstelsel van belang is om kennis op te doen over de rol van deze systemen in verslaving. Vooral nog bestaan er geen adequate alternatieven zonder proefdieren om deze onderzoeksvragen te beantwoorden. Echter, kennis uit dit onderzoek kan wel bijdragen aan de ontwikkeling van nuttige computersimulaties van de werking van het brein.

Titel studie: Ontwikkeling van een proefdiermodel voor beperkte slechthorendheid DEC nummer: 2010.I.03.041

Achtergrond: Doofheid ontstaat in verreweg de meeste gevallen door een ernstige aantasting van de zintuigcellen (haarcellen) in de cochlea. Dove patiënten kunnen door middel van een cochleair implantaat weer horen. Tijdens een operatie wordt een elektrode in de cochlea geschoven en vervolgens kan door elektrische stimulatie van de gehoorzenuw een gehoorsensatie worden opgewekt. Tegenwoordig komen ook slechthorende patiënten met een aanzienlijk restgehoor in aanmerking voor deze behandeling. Het is van belang dat bij deze patiënten het rest-gehoor niet verder afneemt door het optreden van beschadigingen in de cochlea tijdens en na chirurgische plaatsing van een cochleair implantaat.

Doel/hypothese: Het doel van deze deelstudie is om een reproduceerbaar proefdiermodel voor beperkte slecht-horendheid te ontwikkelen, vergelijkbaar met de situatie bij patiënten met restgehoor, om in een later stadium te onderzoeken of beschadigingen die kunnen optreden in de cochlea tijdens chirurgische plaatsing van een cochleair implantaat, beperkt kunnen worden door lokale toediening van corticosteroïden.

Opzet van onderzoek: Cavia's worden geïmplanteerd met een permanente elektrode om de gehoorfunctie te meten en vervolgens behandeld met een éénmalige injectie met kanamycine (antibioticum) en een éénmalige injectie met furosemide (lis-diureticum). De gehoorfunctie van de cavia's wordt wekelijks geregistreerd gedurende maximaal 12 weken. Op vooraf vastgestelde tijdstippen worden de cavia's geëuthanaseerd en opgewerkt voor verder histologisch onderzoek. In microscopische preparaten van de cochlea's wordt het aantal zintuig- en zenuwcellen geteld om te bepalen hoeveel van deze voor het gehoor belangrijke cellen verloren gegaan zijn.

Titel studie: Mechanisms of action of neuropeptides in eating disorders DEC nummer: 2010.I.03.042

De rol van genen in de energiebalans

Achtergrond: Eetstoornissen zoals anorexia en obesitas vormen een groot probleem voor de maatschappij, aangezien steeds meer mensen aan een eetstoornis lijden en vanwege de hoge ziektekosten die de behandelingen met zich meebrengen. Het is bekend dat verschillende genen op de een of andere manier verantwoordelijk kunnen zijn voor de ontwikkeling van deze eetstoornissen. Leptine is hier een goed voorbeeld van. Het wordt aangemaakt door vetcellen en informeert het brein over de energiebalans. Mensen waarin leptine niet goed werkt, worden vaak obees. Er zijn meerdere genen zoals leptine, maar over hun werking is nog weinig bekend.

Doel/hypothese: Van veel genen is het onbekend hoe zij bijdragen aan de ontwikkeling van eetstoornissen. Door lokaal in het brein de concentraties van genproducten te bepalen en te reguleren door middel van virusinjecties in de rat wordt er gekeken of het mogelijk is het lichaamsgewicht en de energiebalans te beïnvloeden.

Opzet van onderzoek: Na experimentele regulatie en bepaling van genexpressie in het brein van ratten, worden de ratten op verschillende diëten gezet (vet- en suikerrijk dieet, normaal dieet en restrictiedieet) en gevolgd. Er wordt ondermeer gekeken naar de effecten op genexpressie lichaamsgewicht, -temperatuur en voedselinname die de experimentele regulatie heeft. Deze processen zijn alleen te bestuderen in een intact dier, waardoor het gebruik van cellijnen of computermodellen helaas niet mogelijk is.

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

DEC nummer: 2008.I.02.019

Lokale rol van neuropeptiden in eetstoornissen

Achtergrond: Eetstoornissen (bijv. anorexia) en obesitas vormen een groot probleem, vooral door de psychologische (bijv. ontwikkelen van depressie, dwang- of angststoornissen) en lichamelijke gevolgen (bijv. grotere kans op diabetes II of hart en vaatziekten). Doel/hypothese: Het is grotendeels onbekend hoe biologische en genetische factoren bijdragen aan het ontwikkelen van eetstoornissen en obesitas. Door lokaal in het brein genen aan of uit te zetten (genexpressie) kunnen de onderzoekers bepalen hoe lichaamsgewicht en voedselinname geregeld worden. Opzet van 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 de controle groep. Deze processen zijn alleen te bestuderen in een intact dier en dus niet in cellijnen.

Titel studie: Het meten van emotionele reactiviteit, sociaal gedrag en leervermogen bij leghennen na het toucheren van de snavel

DEC nummer: 2010.I.03.043

Het meten van angst, sociabiliteit en leervermogen bij leghennen na het weghalen van de scherpe uiteinde van de snavel
Achtergrond: Om veren pikken te minimaliseren in de kippenhouderij, worden de scherpe uiteinden van snavels van leghennen weggehaald. Effecten van het weghalen van delen van de snavel op angst, sociabiliteit en cognitie zijn nauwelijks onderzocht. Doel van de proef is nagaan of het weghalen van delen van snavels een effect heeft op de ontwikkeling van angst, sociaal gedrag of leervermogen van leghennen. Jonge leghennen met en zonder scherpe uiteinden van snavels zullen in een viertal non-invasieve gedragstesten worden vergeleken om na te gaan of het weghalen van delen van de snavel hennen meer of minder angstig of sociaal maakt en of eventuele pijn of stress interfereert met het leervermogen na het weghalen van het uiteinde van de snavel.

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

DEC nummer: 2008.I.01.005

Achtergrond: Een 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 van onderzoek: Het proces van neuroinflammatie is een complexe werking van verschillende factoren in de hersenen. Om dit te bestuderen is een diemodel nodig. Er wordt moleculaire MRI contrastmiddel gericht op een inflammatie-marker getest op vermogen om ontsteking door verschillende cytokinen te detecteren en/of te verminderen.

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

Titel studie: Effects of chronic methylphenidate on markers of the dopamine system in the developing brain
DEC nummer: 2010.I.03.044

Effecten van langdurige methylfenidaatbehandeling op hersenontwikkeling

Doel/hypothese: Het leeftijdseffect van chronische behandeling met methylfenidaat op het dopamine systeem in het zich ontwikkelende brein onderzoeken met behulp van de beeldvormende techniek 'farmacologische MRI' (phMRI).

Opzet van onderzoek: Gangbare beeldvorming zou kinderen blootstellen aan radioactieve straling. Daarentegen is phMRI een niet-invasieve techniek, waarmee hersensystemen onderzocht kunnen worden. Het doel van huidig onderzoek is om met behulp van phMRI verschillen in het dopamine systeem als gevolg van MFH in kaart te brengen. De rat is bij voorgaande studies een buitengewoon geschikt model gebleken. Uiteindelijk doel is deze bepalingen ook in kinderen en jong-adolescenten te verrichten. Uit proefdieronderzoek moet duidelijk worden dat er voldoende reden is blind-gerandomiseerde studies uit te gaan voeren.

Titel studie: Follow-up Pilot for body wide adeno-associated virus (AAV) mediated delivery of transgenes to pig muscles
DEC nummer: 2010.I.03.045

Ontwikkeling van gentherapie voor een spierziekte

Achtergrond: 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 de 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 van onderzoek: 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 via een katheter de virale vectoren in het varken toedienen aan vitale spiergroepen.

Titel studie: Pattern and basis of functional MRI signals after stroke and cortical stimulation DEC nummer: 2007.I.01.019.vervolg1

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

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 bekend.

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

Opzet van 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: Pharmacokinetics of paroxetine in parrots - determination of oral bioavailability (Pilot study)

DEC nummer: 2010.I.03.046

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

Achtergrond: In het kader van welzijnsonderzoek naar verenplukken bij papegaaien wordt aandacht besteed aan diverse factoren die van invloed zijn op verenplukken, als mede 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: 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. In een eerdere studie is gebleken dat - in tegenstelling tot andere dieren en mensen - geen goede opname vanuit de darmen optreedt. Dit onderzoek stelt vast of een hogere dosering wel leidt tot meetbare spiegels in het bloed.

Opzet van onderzoek: Bij 4 gezonde grijze roodstaartpapegaaien wordt paroxetine eenmalig en langdurig (1 maand) toegediend via de bek. Vervolgens wordt in beide situaties op gezette tijdstippen een kleine hoeveelheid bloed afgenomen om de concentratie van de stof 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: De effecten van cannabinoiden 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 marijuana, 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 de huidige studie onderzocht of cannabinoiden in de VTA een rol spelen in de motivatie om voedsel te verkrijgen.

Doel/hypothese: In deze studie wordt onderzocht of cannabinoiden 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.

Opzet van onderzoek: Om 'motivatie' te meten trainen de onderzoekers proefdieren (ratten) om op een pedaal te drukken om een beloning (suiker) te ontvangen. Om een volgende 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 cannabinoiden 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 cannabinoiden verstoort. Deze experimenten onderzoeken een complex gedrag (motivatie) dat niet gemodelleerd kan worden met computersimulaties.

Titel studie: Biotechnische trainingsdoelen DEC nummer: 2010.I.01.001

Achtergrond/beweegreden: Het is voor elk beroep van belang dat je, alvorens je aan de praktijk kunt beginnen, een goede opleiding hebt gevolgd en in de praktijkvaardigheden bent getraind. Voor hersenonderzoek is het soms nodig canules te plaatsen in hersengebieden, bloedvaten enz. om het toedienen of stimuleren van hersengebieden of het afnemen van stoffen mogelijk te maken.

Ondanks de goede opleidingen voor dierwerkers is er bij deze onderzoeksgroep in de praktijk sprake van zeer specialistisch, dieroperatief werk. Daar de dieren klein zijn, grenzen de vaardigheden aan het niveau van de microchirurgie.

Leerdoel: Het eigen maken van handvaardigheden van eenvoudige handelingen (hanteren, wegen, injecteren enz.) tot zeer ingewikkelde operaties.

Doelgroep: Deze is zeer uiteenlopend: studenten geneeskunde, biomedische diervverzorgers, biotechnische analisten, promovendi en postdocs.

Vergadering 14 april 2010

Titel studie: Sociality in zebrafish

DEC nummer: 2010.I.03.037

Sociaal gedrag en isotocine/vasotocine in zebrafissen

Doel/hypothese: (1) Zebrafissen prefereren om samen te scholen met een school van een bepaalde grootte. (2) De omgeving tijdens ontwikkeling beïnvloedt schoolkeuze op latere leeftijd. (3) Toediening van isotocine/vasotocine beïnvloedt de 'sociale neiging' en daardoor het sociale (leer)gedrag in zebrafissen.

Opzet van onderzoek: Nadat vastgesteld is met pilot studies dat de setup werkt en dat werkzame concentraties neuropeptiden worden gebruikt, zullen de zebrafissen worden blootgesteld aan een samenscholingsvoorkeurstest. Vervolgens zullen isotocine/vasotocine/antagonist worden toegediend om te bepalen wat dit voor uitwerking heeft op het sociaal (leer)gedrag.

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

DEC nummer: 2007.I.11.121

Achtergrond: In deze studie worden de ontwikkeling en functie van het middenbrein dopamine systeem onderzocht. Deze fundamentele kennis is nodig om in de toekomst oorzakelijke therapie i.p.v. symptoombestrijding bij ziekten, zoals Parkinson, autisme of schizofrenie, 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 van onderzoek: Dit wordt onderzocht d.m.v. moleculaire biologie en celbiologie, maar ook door middel van 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 de vraagstelling beter beantwoord worden. Het middenbrein van de muis lijkt genetisch veel op die van de mens.

Titel studie: Het maken van een GGO tbv de rol van transcriptiefactoren in de ontwikkeling van de hersenen

DEC nummer: 2008.I.06.046

Achtergrond: Deze werkgroep onderzoekt de ontwikkeling en functie van neuronale systemen en dan met name het middenbrein dopamine systeem. Dit speelt een rol bij de controle van beweging en gedrag.

Opzet van onderzoek: Het is van belang om de moleculaire codes (genen) te achterhalen die betrokken zijn bij de aanleg van dit dopamine systeem. Dit doen de onderzoekers d.m.v. moleculaire biologie en celbiologie, maar ook door in vivo onderzoek. 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: Door het maken van deze GGO (genetisch gemodificeerd organisme) kunnen de onderzoekers genen bekijken die betrokken zijn bij de ontwikkeling en onderhoud van het middenbrein dopamine systeem.

Titel studie: Rol van P12-kinase activiteit in de transitie van acuut naar chronisch hyperalgesie in LysM-GRK2f/+ muizen
DEC nummer: 2010.I.04.049

Achtergrond: Chronische pijn die blijft bestaan nadat mensen hersteld zijn van een ontsteking is een groot klinisch probleem. Onderzoekers hebben gezien dat in bepaalde muizen (LysM-GRK2f/+ muizen) chronische pijn ontstaat na ontsteking in de poot, terwijl normale muizen snel herstellen. In deze studie wordt het mechanisme onderzocht om later behandelingen te kunnen ontwikkelen.

Doel/hypothese: De onderzoekers gaan de muizen vooraf behandelen met een specifieke remmer voor een signaleringsroute (PI3 kinase) die ze toedienen in het ruggenmerg. Hierbij verwachten ze dat de chronische hyperalgesie in de LysM-GRK2f/+ muizen verdwijnt.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers geven een ontstekingsstof in de poot 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. De onderzoekers gaan vervolgens na of dit de gevoeligheid voor pijn normaliseert.

Titel studie: Practicum speelgedrag bij de rat, geconditioneerde locomotoriek en sensitisatie bij de rat en sociale herkenning bij de muis
DEC nummer: 2010.I.04.050

Achtergrond: Biomedische studenten (3e jaars studenten) leren tijdens deze cursus (onder begeleiding) hoe de logistiek, uitvoering en planning van een dierproef in zijn werk gaan.

Opzet van onderzoek: De cursus is zodanig opgezet, dat de studenten binnen drie proeven kennis maken met verschillende componenten van gedragsonderzoek, te weten: een experiment met muizen en een met ratten, een experiment automatische en een met handgescoorde data analyse, een experiment met farmacologische interventie en een niet-farmacologisch experiment. Aangezien de kans zeer groot is dat deze studenten tijdens hun latere beroepsuitoefening met proefdieren zullen gaan werken is het derhalve wenselijk dat ze tijdens hun opleiding ervaring met proefdieren opdoen. De beschreven onderdelen dienen een goede illustratie te geven van 1. het belang van dierexperimenteel gedragsonderzoek voor het verkrijgen van inzicht in de relatie tussen hersenfuncties en gedrag, 2. de relevantie van dierexperimenteel gedragsonderzoek als model voor psychiatrische stoornissen bij de mens, 3. enkele kerntechnieken (o.a. hanteren van dieren, observeren van gedrag, gegevensverwerking), 4. kernproblemen die spelen bij dierexperimenteel gedragsonderzoek (o.a. biologische variatie), en 5. wat het bedenken en opzetten van een gedragsexperiment qua logistiek en planning inhoudt. Hiervoor kunnen enkel intacte dieren worden gebruikt. Bovendien wordt het onderwijs zo dichtbij de dagelijkse praktijk van biomedisch onderzoek gegeven.

Titel studie: Effecten van hoogfrequente stimulatie (HFS) op voedselinname en bloedspiegels van glucose/insuline; interactie tussen het ventraal striatum en de laterale hypothalamus
DEC nummer: 2010.I.04.051

Achtergrond: Hoogfrequente elektrische stimulatie (HFS) van de hersenen is een veelbelovende behandelingsmethode voor patiënten 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 be-

handeling van obesitas en anorexia nervosa. Beter inzicht in hoe HFS werkt kan belangrijke informatie verschaffen over de wijze waarop deze ziektes in de hersenen tot stand komen. Dit is van groot belang voor de verdere ontwikkeling van HFS als behandelingsmethode.

Doel/hypothese: Met deze experimenten wordt bekeken hoe HFS precies werkt. Enerzijds is het mogelijk dat de werking van HFS beperkt blijft tot het gestimuleerde hersengebied, anderzijds is het mogelijk dat de werking van HFS tot stand komt doordat de elektrische stimulatie verspreidt naar andere hersengebieden.

Opzet van onderzoek: In combinatie met HFS zal een deel van de hersenen (de hypothalamus) tijdelijk buiten werking gesteld worden ('locale inactivatie'). Het effect van HFS zal vergeleken worden tussen condities met- en zonder inactivatie van de hypothalamus. Daarnaast zullen bloedmonsters genomen worden waarin glucose en insuline gemeten worden. De gevonden waarden zullen vergeleken worden tussen sessie met- en zonder HFS. Deze experimenten zullen in ratten worden uitgevoerd.

Titel studie: Een nieuwe generatie p38 remmers om chronische pijn te bestrijden

DEC nummer: 2010.I. 04.052

Achtergrond: Chronische pijn die blijft bestaan nadat mensen hersteld zijn van een ontsteking is een belangrijk klinisch probleem. De onderzoekers hebben een model ontwikkeld waarin muizen langdurig pijn houden nadat de ontsteking verdwenen is. Dit model kan nu gebruikt worden om nieuwe stoffen te testen op pijn dempende werking in deze specifieke situatie.

Doel/hypothese: In deze studie gaan de onderzoekers een nieuwe generatie stoffen testen op hun pijn dempende werking. De stoffen zijn geïdentificeerd op basis van hun werking in vitro.

Opzet van onderzoek: Speciale knock-out muizen krijgen een milde ontsteking in de achterpoot. De ontsteking verdwijnt binnen 2-3 dagen, maar deze muizen blijven tot 3 weken erna meer gevoelig voor een pijnlijke prikkel. Op 1 week na de ontsteking spuiten de onderzoekers de nieuw te testen pijn dempende stoffen in en meten ze of en hoe lang de pijngevoeligheid normaliseert.

Titel studie: Rol van p38 and Akt in de versterkte gevoeligheid voor IL-1b geïnduceerde hyperalgesie in GRK6-/muizen

DEC nummer: 2010.I.04.053

Achtergrond: Chronische pijn is een veelvoorkomend klinisch probleem. Muizen zonder het eiwit GRK6 krijgen sterkere en langdurige pijnovergevoeligheid na toediening van een ontstekingsstof. Zenuwcellen zonder GRK6 vertonen een veranderde activatie van signaalstoffen na toediening van het stofje.

Doel/hypothese: Het doel is achterhalen of de veranderde balans in signaalstof activatie de oorzaak is van de eerder gevonden verhoogde gevoeligheid voor een door ontstekingsstof opgewekte pijnovergevoeligheid. De onderzoekers verwachten tegengestelde effecten van de signaalstoffen op pijnovergevoeligheid.

Opzet van onderzoek: Muizen worden in de poot voorbehandelt met remmers van bepaalde celsignaalstoffen voordat de ontstekingsstoffen worden ingespoten. Vervolgens wordt de overgevoeligheid op stimulatie bekeken door mbv een lichtstraal warmte op te wekken in de poot. De tijd totdat het dier reageert wordt gemeten is een maat voor de gevoeligheid voor warmte prikkels.

Titel studie: Neuronal network behaviour resulting from deep brain stimulation
DEC nummer: 2010.I.04.054

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

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 wordt onderzocht hoe dit tot stand komt en wat de rol is van overdrachtstoffen (dopamine).

Opzet van 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 electrode-arrays aan plakjes van hersenen afkomstig van ratten.

Titel studie: Effects of treatment with dexamethasone-loaded liposomes on tissue damage after experimental embolic stroke
DEC nummer: 2008.I.03.031

Behandeling van beroerte door middel van liposomen gevuld met dexamethason

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 mogelijk door een ontstekingsreactie met risico's op bloedingen. Deze zijn nog gevaarlijker dan de initiële beroerte. Een specifieke behandeling voor hersenoedeem is dexamethason. Deze stof werkt ook ontstekingsremmend. 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 van onderzoek: In dieren wordt een beroerte opgewekt, zoals deze zich ook bij mensen ontwikkelt. Er ontwikkelt zich dan een ziektebeeld wat 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. De behandeling kan eveneens direct naar de kliniek worden vertaald.

Titel studie: Het maken van een GGO ten behoeve van de rol van transcriptiefactoren in de ontwikkeling van de hersenen
DEC nummer: 2010.I.04.055

Doel/hypothese: De ontwikkeling en functie van neuronale systemen, oa van het corticale neuronale systeem wordt onderzocht. Deze speelt een centrale rol bij het correct functioneren van onze hersenen, o.a. door het analyseren en opslaan in het geheugen.

Het is van belang om de moleculaire codes (genen) te achterhalen die betrokken zijn bij de aanleg van de cortex. Dit doen de onderzoekers d.m.v. moleculaire biologie en celbiologie, maar ook door in vivo onderzoek. Deze fundamentele kennis is nodig als startpunt om in de toekomst oorzakelijke therapie, in plaats van symptoombestrijding, toe te passen in de behandeling bij hersenaandoeningen als autisme en schizofrenie.

Opzet van onderzoek: Door het maken van deze genetisch gemodificeerde muis kunnen de onderzoekers genen onderzoeken die betrokken zijn bij de ontwikkeling en onderhoud van de cortex en de resultaten mogelijk toepassen bij de behandeling van aandoeningen in de mens.

Titel studie: Neurobiologie van verslaving

DEC nummer: 2010.I.04.056

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 bij ratten. 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 bij ratten tot stand komt.

Opzet van onderzoek: Er zal onderzocht worden in hoeverre het beïnvloeden van signaaloverdracht in bepaalde hersengebieden verslavingsgedrag beïnvloedt. Hiertoe zullen ratten in staat worden gesteld om verslavende stoffen te gebruiken en zal worden geprobeerd dit verslavingsgedrag te beïnvloeden door de functie van bepaalde hersengebieden d.m.v. geneesmiddelen te veranderen. Gezien de complexiteit van de hersenen en van verslavingsgedrag kan dit onderzoek alleen met intacte dieren plaatsvinden.

Titel studie: Neurobiologie van sociale motivatie

DEC nummer: 2010.I.04.057 en 2010.I.04.058

Achtergrond: Er is een aantal gedragingen, dat door mens en dier als prettig wordt ervaren en die belangrijk is 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 sociale beloning en sociale motivatie tot stand komen.

Opzet van onderzoek: Bij dit onderzoek zal bekeken worden hoe sociaal gedrag bij ratten te beïnvloeden is met geneesmiddelen. Om precies te zijn zal er gekeken worden naar positieve emoties die samenhangen met sociaal gedrag en met de motivatie voor sociaal gedrag. Voor onderzoek naar complex gedrag is het essentieel om intacte dieren te gebruiken.

Titel studie: 2D picture recognition of conspecifics in pigs

DEC nummer: 2010.I.04.059

Zijn varkens in staat soortgenoten te herkennen aan de hand van 2D-foto's?

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 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 algemene kennis over deze diersoort vergroot is.

Doel/hypothese: Doel van dit onderzoek is te onderzoeken of varkens voor hun bekende soortgenoten kunnen herkennen aan de hand van alleen visuele informatie om hiermee meer kennis over hun visuele en cognitieve capaciteiten te verkrijgen.

Opzet van onderzoek: 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 testfasen volgen pas wanneer de trainingsfase met goed gevolg is afgerond.

Titel studie: The effect of low birth weight on learning ability in pigs

DEC nummer: 2010.I.04.060

De effecten van een laag geboortegewicht op het leervermogen van varkens

Achtergrond: Kinderen geboren met ondergewicht blijken later vaker leerproblemen en -stoornissen te hebben ontwikkeld dan kinderen geboren met een gezond geboortegewicht. In de Nederlandse varkenshouderij worden doordat er op grote tomen geselecteerd wordt relatief veel biggen met een laag geboortegewicht geboren. Om deze redenen is het relevant de gevolgen van een laag geboortegewicht op het leervermogen bij deze diersoort te bestuderen. Enerzijds helpt deze kennis het dierenwelzijn van varkens te verbeteren en anderzijds kunnen de resultaten geëxtrapoleerd worden naar de mens.

Doel/hypothese: Doel van dit experiment is het bestuderen van het effect van een laag geboortegewicht op het leervermogen.

Opzet van onderzoek: 18 varkens zullen allereerst gedurende korte tijd worden gewend aan de gebruikte testopstelling. Hierna zullen ze worden getraind om te kiezen voor een bepaalde afbeelding (één bepaalde afbeelding levert een beloning op) totdat ze een bovengemiddeld goede prestatie leveren. Wanneer ze één bepaalde afbeelding weten te onderscheiden van een onjuiste, zal de moeilijkheidsgraad worden opgeschroefd (de beloonde afbeelding wordt bijvoorbeeld onbeloond, etc.).

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

DEC nummer: 2010.I.04.061

Achtergrond: Ischemische hersenberoertes zijn een belangrijke oorzaak van invaliditeit en mortaliteit. Momenteel zijn er geen sub-acute therapieën mogelijk. Angiogenese, het aanmaken van nieuwe bloedvaten, na een beroerte biedt interessante mogelijkheden voor therapieën om beschadigd weefsel te redden. Het in kaart brengen van de mate van angiogenese is een potentieel diagnostische tool, het versterken van het proces kan een mogelijk therapeutisch doelwit zijn. Momenteel is het mogelijk om angiogenese te meten met behulp van MRI vanaf 7 dagen na een beroerte.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen het moment van maximale aanwezigheid van op een vroeg tijdstip aanwezige markers van angiogenese in kaart brengen om deze vervolgens op een directe wijze zichtbaar te maken met behulp van doelgerichte MRI. Dit kan mogelijk bijdragen aan het ontwikkelen en/of optimaliseren van therapeutische strategieën ter bevordering van het herstel na een hersenberoerte.

Opzet van onderzoek: Het beroertemodel is een zeer ingewikkeld ziektemodel wat tot op heden alleen nog maar bestudeerd kan worden in diersystemen. Eerst zal bepaald worden op welk tijdstip de markers van angiogenese aanwezig zijn om deze vervolgens te detecteren met behulp van doelgerichte MRI contrastmiddelen.

Titel studie: Het belang van slaap voor geheugen onderzocht in jonge zebrafinken

DEC nummer: 2007.I.07.094

Achtergrond: Zangvogels leren hun liedje van een volwassen mannetje (een tutor). Werk in het laboratorium heeft een hersengebied aangetoond dat belangrijk is voor het onthouden van het liedje (analoog aan het gebied van Wernicke, een taalgebied bij mensen). Echter, dit onderzoek is uitgevoerd met volwassen dieren die hun liedje reeds hebben geleerd. In dit onderzoek wordt de activiteit van de hersenen onderzocht bij jonge zebrafinken, die nog bezig zijn met het leren van het liedje van hun tutor. Omdat ontdekt is dat slaap een belangrijke rol speelt bij zang leren, zullen de onderzoekers de hersenactiviteit tijdens de slaap meten. Dit zal kennis opleveren over hoe het brein informatie verwerkt en opslaat.

Doel/hypothese: Het doel is de functie aantonen van een hersengebied (NCM) voor het ontwikkelen van zanggeheugen tijdens de slaap. De onderzoekers verwachten dat jonge zebrafinken die het liedje aan het leren zijn een hogere activiteit in dat gebied vertonen tijdens de slaap dan dieren die het liedje al onthouden hebben.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers laten jonge vogels het liedje van hun tutor leren. Dan meten ze de hersenactiviteit tijdens de slaap. Dit zal informatie geven over hoe het zanggeheugen bij vogels werkt. Dit is ook belangrijk voor mensen, omdat het informatief is voor zowel geheugenprocessen als taal leren. Dit kan worden toegepast bij ziektes en afwijkingen waarbij problemen ontstaan met het geheugen (de ziekte van Alzheimer bijvoorbeeld) of taal. Het leert ons ook welke factoren belangrijk zijn voor het ontwikkelen van taal bij kinderen.

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

DEC nummer: 2010.I.04.062

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 psychosen. 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. We kijken in deze vervolgstudie naar interacties met andere boodschapperstoffen, GABA en dopamine.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers maken gebruik van muizen die overmatig veel CRF in het brein hebben. Gemeenten 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.

Vergadering 12 mei 2010

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

DEC nummer: 2010.I.05.063

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 fluctueert. In een eerste pilot, waarbij enkele concentraties Busereline werden getest in de muis, bleek Busereline in ieder geval in staat vrouwelijke muizen succesvol te superovuleren. Daarbij werd geconstateerd dat het aantal embryo's resulterend uit het gebruik van de hoogste concentratie waarschijnlijk nog niet het eindpunt vormt van de dosis-respons curve. Daarom wordt in een tweede experiment geprobeerd met hogere concentraties Busereline het aantal embryo's te verhogen. Daarnaast wordt het experiment uitgebreid zodat de resultaten statistisch valide zijn.

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 van 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: The effect of cytokines on brain monoamines levels

DEC nummer: 2010.I.05.064

Het effect van cytokines op monoaminelevels in de hersenen

Achtergrond: Bij verschillende auto-immuunziekten is een positief verband gevonden tussen de ziekte (bijvoorbeeld de ziekte van Crohn, reuma en multipale sclerose) en depressie. Mogelijk wordt dit veroorzaakt doordat cytokines (stoffen van het immuunsysteem) de hersenen bereiken en zo bepaalde hersengebieden activeren waardoor het gedrag wordt beïnvloed. Met dit experiment meten de onderzoekers de hoogte van de monoamines (de boodschapperstoffen in de hersenen) in de hersenen na toediening van cytokines, om te kijken of deze afwijken van muizen die geen cytokine krijgen. De onderzoekers willen hiernaar kijken omdat bij depressieve mensen de hoogte van monoaminelevels in verschillende hersengebieden afwijkt.

Doel/hypothese: Meer inzicht verkrijgen in het neuro-immuunnetwerk dat mogelijk ten grondslag ligt aan anhedonie en depressie.

Opzet van onderzoek: Om uit te zoeken hoe cytokines de monoamines in het brein beïnvloeden, doen de onderzoekers een microdialyse studie. Hierbij wordt een probe in de hersenen geïmplant. Op deze manier kan hersendialysaat worden afgenomen. Dit hersendialysaat wordt naderhand geanalyseerd. Door tijdens de microdialyse een cytokine toe te dienen, kunnen de onderzoekers kijken wat de stof doet op de monoamines in de hersenen.

**Titel studie: Uittesten van nieuwe gedragsopstellingen tbv het onderzoeksprogramma
DEC nummer: 2008.I.08.056/v2**

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: Het maken van een GGO: constructnaam: pIRESRSVhIgG1
DEC nummer: 2010.I.05.068**

Achtergrond: Recombinante humane monoklonale medicijnen zijn de snelst groeiende groep medicijnen. Ze zijn erg doelgericht en effectief. Vanwege hun humane afkomst werden geen bijwerkingen verwacht. Helaas, zoals gezien wordt bij vele recombinante humane medicijnen, wekken ze een immuun respons op met milde tot ernstige bijwerkingen. Diermodellen die immuun zijn voor andere medicijnen bleken een praktisch hulpmiddel voor de detectie en het onderzoeken van een immuun respons, en voor het identificeren van de betrokken celtypen. Aangezien de meeste monoklonale medicijnen recombinant humaan IgG1 zijn, willen de onderzoekers een muismodel genereren dat immuuntolerant is voor humaan IgG1. Met dit muismodel kunnen ze de voornaamste factoren die tot bijwerkingen leiden onderzoeken, alsmede het onderliggende mechanisme karakteriseren. Deze kennis zal helpen de aard van de oorzaak van de bijwerkingen te begrijpen en zal helpen om ze te voorkomen, waardoor de medicijnen veiliger en efficiënter worden.

**Titel studie: De neurale substraten van initiatie van eetgedrag
DEC nummer: 2010.I.05.069, was 2007.I.06.079**

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 energieverbruik. 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 ze een stap dichterbij het ontrafelen van de processen die een rol spelen bij de regulatie van eetgedrag en die verstoord zijn in mensen met een eetstoornis.

Doel/hypothese: Ontrafelen welke hersengebieden en signaleringsstoffen betrokken zijn bij de initiatie en motivatie om te eten.

Opzet van onderzoek: 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 gebie-

den actief zijn tijdens deze anticipatie, en of met bepaalde stoffen dit gedrag kan worden veranderd, hopen de onderzoekers meer inzicht te krijgen in de regulatie van eetgedrag en de signaleringsprocessen die betrokken zijn bij de motivatie om te eten.

Titel studie: Pharmacology in fear potentiated startle in rats.

DEC nummer: 2007.I.06.090

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

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 angstremsers veel ongewenste bijwerkingen.

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

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

Titel studie: De rol van corticale en limbische hersengebieden bij verschillende fasen van decision-making in de rat.

DEC nummer: 2010.I.01.012 (was: 2010.I.01.012)

Achtergrond: Een cruciaal aspect van het dagelijks functioneren is het maken van efficiënte keuzes op de lange termijn. Bij veel psychiatrische aandoeningen is dit keuzegedrag verstoord. Bij het maken van keuzes zijn verschillende processen op hersenniveau betrokken, maar het is nog niet duidelijk welke hersengebieden en neurotransmitters in de verschillende fasen van keuzegedrag een rol spelen. In dit onderzoeksprogramma wordt getracht de neurobiologische basis van keuzegedrag te ontrafelen door gebruik te maken van een translationeel diemodel voor keuzegedrag dat analoog is aan de bij mensen veelgebruikte Iowa Gambling Task.

Doel/hypothese: Onderzoeken welke hersengebieden betrokken zijn bij de verschillende fasen van keuzegedrag en in het bijzonder de overgang van exploratie naar exploitatie van de keuze-opties.

Opzet van onderzoek: Ratten zullen worden getest op een taak die het keuzegedrag modelleert analoog aan de bij mensen gebruikte Iowa Gambling Task. Op verschillende tijdstipmomenten in de taak zal worden gekeken wat de activiteit is in verschillende hersengebieden. In mensen is het niet mogelijk om op een dergelijk detailniveau hersenprocessen te bestuderen. In deze studie worden daarom proefdieren gebruikt om de neurobiologische processen te onderzoeken om uiteindelijk meer inzicht te krijgen in de verstoorde hersenfunctionaliteit van psychiatrische patiënten.

Titel studie: Het effect van corticosteron op keuzegedrag bij mannelijke Wistar-ratten

DEC nummer: 2010.I.05.071

Achtergrond: Een cruciaal fenomeen in het dagelijks functioneren is het kunnen maken van efficiënte keuzes die uiteindelijk een positief resultaat opleveren. Uit experimenten met een taak waarin dit gesimuleerd wordt, blijkt dat mannen en vrouwen verschillen in strategie en prestatie. Verschillen in de activering van neurale structuren ligt aan dit sekse-verschil ten grondslag. Deze verschillen tussen mannen en vrouwen zijn ook zichtbaar onder invloed van stress. In de moderne maatschappij moeten continue keuzes onder stress worden gemaakt. Het is daarom belangrijk om inzicht te verkrijgen in

de manier waarop stress keuzegedrag in mannen en vrouwen beïnvloedt.

Doel/hypothese: Om de relatie stress, keuzegedrag en man-vrouw verschillen nader te onderzoeken richt dit project zich op onderzoek aan ratten in een diermodel van de betreffende keuzetaak. Het blijkt dat hierbij bij mensen en ratten vergelijkbare hersenstructuren actief zijn.

Opzet van onderzoek: Ratten worden getest in een taak waarin hun keuzes een uiteindelijke winst- of verliessituatie opleveren (aantal verdiende suikerpellets). Om de invloed van stress op dit keuzegedrag te kunnen bestuderen krijgen ratten corticosteron ("stresshormoon") toegediend. Hoewel het onderzoek parallel loopt aan studies in mensen, zijn ratten nodig om de neurale regulering van keuzegedrag beter te kunnen bestuderen.

Vergadering 9 juni 2010

Titel studie: Het effect van transport op fysiologie, gedrag en bloedwaarden in mannelijke en vrouwelijke ratten

DEC nummer: 2010.I.06.072, was 2008.I.01.004

Achtergrond: Transport is een grote stressor in het leven van een proefdier. Er is echter niet bekend welke effecten transport heeft en hoe lang het duurt voor het dier hersteld is. Dit is belangrijk om te weten, opdat een onderzoeker weet dat transportstress de onderzoeksresultaten niet beïnvloedt. Wanneer bekend is hoe lang de effecten van transport duren, kan een juiste periode van herstel worden gekozen. Uit voorgaand onderzoek is gebleken dat hartslag en bloeddruk na drie weken nog niet gelijk zijn aan de waarden voor transport. Ook is er bekend dat er grote temperatuursfluctuaties optreden in de transportdozen tijdens transport. Er is niet bekend wat het effect is van deze temperatuurswisselingen op het dier. Doel/hypothese: Het doel van dit onderzoek is het verkrijgen van inzicht in de effecten van stressoren veroorzaakt door 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 onderzoeker.

Opzet van onderzoek: Met dit onderzoek maken de onderzoekers gebruik van dataloggers die lichaamstemperatuur meten. Daarnaast wordt het bloed van de dieren geanalyseerd op corticosteron (stresshormoon) en glucose. Hiermee proberen ze de stress die veroorzaakt wordt door het transport te kwantificeren en de duur ervan te bepalen. Door het gedrag in de thuiskooi te observeren, krijgen ze ook een beeld van het effect van transport op het gedrag van de dieren en hun welzijn.

Titel studie: Neurogenomics of Autism

DEC nummer: 2010.I.06.073

Neurogenetica van autisme

Achtergrond: De laatste tijd zijn meerdere nieuwe autisme-risicogenen geïdentificeerd, waardoor de urgente vraag welke neuronale processen tijdens de ontwikkeling van de hersenen ontsporen en tot autisme leiden, nu beantwoord kan worden. Daartoe zullen de onderzoekers zich richten op een groep risicogenen die onlangs bij autisme, en een aantal andere neuropsychiatrische ziektebeelden, is geïdentificeerd: Contactines (CNTNs) en hun partners de contactine-geassocieerde eiwitten (CNTNAPs).

Doel/hypothese: Functionele relaties van CNTNs en CNTNAPs die ten grondslag liggen aan het ontstaan van autisme zullen worden geanalyseerd gedurende de ontwikkeling van de cerebrale cortex. Het betreft CNTN5 en CNTN6 (eigen data), CNTN4 en CNTNAP2 (recente literatuur). Het doel is om te achterhalen in welke biologische processen contactines een rol spelen en hoe deze kunnen leiden tot ontwikkeling van autisme.

Opzet van onderzoek: Allereerst zal er worden gekeken waar deze genen tot expressie komen in de hersenen gedurende de ontwikkeling van het zenuwstelsel. Vervolgens zullen de biologische functies en binding partners worden bepaald van deze contactines d.m.v. het aankleuren van deze eiwitten op dun gesneden hersenplakken van de muis. Hiernaast zal een hersendeel van de muis worden geïsoleerd en zal de functionaliteit van CNTNs en CNTNAPs worden onderzocht. Tevens zullen er losse neuronen worden gebruikt voor overige functionele experimenten. Dit onderzoek draagt bij aan het biologisch inzicht in het ontstaan van autisme en opent de mogelijkheid tot betere diagnose en behandeling.

Titel studie: Influence of arthrosis in the stifle joint on the nociceptive processing of an acute noxious stimulus as recorded by cortical derived somatosensory evoked potentials
DEC nummer: 2010.I.06.074

Invloed van artrose in het kniegewricht op de verwerking van pijnprikkels gemeten middels hersenactiviteit

Achtergrond: Artrose komt bij dieren net als bij mensen erg veel voor en leidt tot veranderingen in het pijnsysteem, waardoor afwijkingen ontstaan in het voelen van pijn in negatieve zin. Het is daarom zaak om goede medicatie te ontwikkelen die het veranderen van het pijnsysteem tegen gaan. Hiervoor is het nodig een goed meetsysteem te ontwikkelen om veranderingen in het pijnsysteem te beoordelen. Een veelbelovende kandidaat voor een objectief en gevoelig meetinstrument in dieren is de analyse van hersengolfactiviteit, die een afspiegeling geeft van de signaalverwerking tijdens een pijnlijke prikkel en daarmee ook van de hoeveelheid pijn (en noodzaak voor eventueel aanvullende pijnbestrijding). Doel/hypothese: Bij artrose in de knie zal de verwerking van pijnprikkels zoals gemeten met hersengolfactiviteit sneller en versterkt optreden. Hersengolfpatronen, specifiek voor pijn en pijnveraring, worden hierdoor uitgelicht en kunnen beter herkend worden, waarmee een goed meetinstrument kan worden ontwikkeld. De pijnbehandeling bij dieren met chronische pijn door bijv. artrose verbetert hiermee sterk.

Opzet van onderzoek: Bij volwassen vrij bewegende ratten wordt op enkele tijdstippen voor en na het krijgen van artrose in een kniegewricht de hersengolven rond de toediening van kleine elektrische pulsjes op de staartbasis vastgelegd en onderling vergeleken, om hersengolfpatronen specifiek voor pijn te identificeren en de verhoogde gevoeligheid van de zenuwbanen voor pijn in de tijd te karakteriseren.

Titel studie: 1) Meten van de darmdoorbloeding met behulp van de TOPCam. 2) De meting van regionale weefseldoorbloeding op het kloppend hart tijdens een chirurgische coronaire revascularisatie
DEC nummer: 2010.I.06.075

Achtergrond1) Tijdens darmoperaties kunnen er problemen optreden mbt de doorbloeding. Indien deze problemen tijdens de operatie al opgespoord kunnen worden kan er tijdig worden ingegrepen. Met behulp van de TOPCam willen de onderzoekers dit gaan bewerkstelligen. De TOPCam maakt gebruik van laserstralen en het vermogen hiervan om de snelheid van de doorbloeding te bepalen. 2) In 5 - 10 % van de bypass-operaties aan het hart blijkt de gezette omleiding niet goed te functioneren. De chirurg heeft behoefte aan een manier die direct kan aantonen of de omleiding is geslaagd. De TOPCam is een optisch systeem dat werkt met Doppler-metingen met een hoge snelheidscamera en het kan weefseldoorbloeding aantonen.

Doel/hypothese: 1) De onderzoekers verwachten dat ze met behulp van de TOPCam tijdens de operatie verstoringen in de darmdoorbloeding kunnen opsporen. 2) Weefseldoorbloeding zichtbaar maken na het zetten van een bypass op de kransslagaderen en zodoende antwoord geven op de vraag van de chirurg of de operatie al dan niet is geslaagd.

Opzet van onderzoek: 1) De reden dat de onderzoekers voor proefdiergebruik kiezen, is het feit dat de TOPCam op dit moment nog te groot, instabiel en niet-bacterievrij voor gebruik op de operatie kamer blijkt te zijn. Voordat ze kunnen gaan investeren in het optimaliseren van de TOPCam willen ze er zeker van zijn dat de verwachte resultaten behaald zullen worden. 2) Metingen op kloppend hartweefsel zijn moeilijk in verband met bewegingsartefacten. De metingen zullen plaatsvinden met overtollige fokratten. Na succesvolle metingen op oppervlakkige spieren bij mensen is dit de volgende stap.

Titel studie: Effects of acetazolamide treatment on perfusion and lesion development after experimental stroke
DEC nummer: 2010.I.06.076

De invloed van acetazolamide op de perfusie status en ontwikkeling van een ischemisch infarct in de rat onderzocht met innovatieve MRI technieken

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 een er is ook een gebied dat tijdelijk wordt uitgeschakeld, maar wel levensvatbaar blijft.

In deze studie wordt onderzocht of het gedeelte van de hersenen dat levensvatbaar blijft zo lang mogelijk in stand gehouden kan worden door gebruik te maken van acetazolamide (acz). Acz remt het enzym koolzuuranhydrase wat indirect oedeemvorming tegengaat en drukverlagend werkt. Daarnaast vergroot acz het cerebrale vaatvolume. Beide mechanismen verhogen de weefseldoorbloeding.

Doel/hypothese: Het doel is om met behulp van MRI de invloed van acetazolamide op de doorbloeding en ontwikkeling van het aangedane hersenweefsel ten gevolge van een bloedeloze beroerte in een rat op te helderen.

Opzet van onderzoek: Om meer inzicht te verkrijgen in de werking van acetazolamide op de ontwikkeling van het aangedane hersenweefsel zal met behulp van MRI de doorbloeding en het bloedvolume onderzocht worden in een rattenmodel voor beroerte. Twee verschillende MRI technieken zullen gebruikt worden om de doorbloeding van en de ontwikkeling van het aangedane weefsel te onderzoeken. Daarom zullen twee keer twee groepen onderzocht worden, waarbij in een van beide groepen acetazolamide wordt ingespoten en in de andere, controlegroep, niet. Ook zullen gedragsproeven gedaan worden om uitspraken te kunnen doen over de neurologische status van de dieren en histologie ter validatie van de MRI resultaten.

Titel studie: Effects of corticosterone on unitary electrical activity in neurons of the medial prefrontal cortex
DEC nummer: 2010.I.06.077

Effecten van corticosteron op communicatie tussen hersencellen in de mediale prefrontale cortex

Achtergrond: Het brein is betrokken bij de afgifte van stresshormonen en wordt tevens door zulke stresshormonen beïnvloed. Acute blootstelling van het brein aan stresshormonen verbetert cognitieve functies. Daarentegen is chronische blootstelling aan stresshormonen juist schadelijk. Bij patiënten met een psychiatrische stoornis zoals schizofrenie of posttraumatische stressstoornis is vaak sprake van verminderd functioneren van de frontale hersenen. Deze patiënten hebben vaak ook abnormale afgifte van het menselijk stresshormoon cortisol. In deze studie kijken de onderzoekers hoe de communicatie tussen hersencellen in de frontale hersenen wordt beïnvloed door corticosteron: het stresshormoon in knaagdieren.

Doel/hypothese: De frontale hersenen bestaan uit deelgebieden zoals de infralimbische en prelimbische cortex. Deze deelgebieden hebben een verschillende rol in de regulatie van stress en emotie. De hypothese is dat corticosteron ook verschillende effecten heeft op de communicatie tussen cellen binnen deze twee hersengebieden.

Opzet van onderzoek: 1. Muizen worden gedecapiteerd en hun brein wordt snel verwijderd en geplaatst in een koude zoutoplossing om het in leven te houden.

2. Het brein wordt in dunne plakjes gesneden.

3. De hersenplakjes worden één-voor-één in de meetopstelling gelegd. Daarin worden cellen in de deelgebieden van de frontale hersenen aangeprikt met een elektrode om zo de elektrische activiteit van de cel te meten.

4. Na een meting van de baseline activiteit van de cel, wordt er corticosteron of een andere stof over het hersenplakje heen gewassen en de verandering in elektrische activiteit van de cel wordt gemeten.

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

DEC nummer: 2010.I.06.078, was 2010.I.03.045

Ontwikkeling van gentherapie voor een spierziekte

Achtergrond: 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 wordt uitgezocht of virale vectoren middels een katheter (via de lies) af kunnen worden geleverd 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 van onderzoek: Het onderzoek beschreven in deze aanvraag heeft tot doel een therapie te ontwikkelen voor de spierziekte Duchenne. In de beschreven experimenten wordt via een virus de genetische oorsprong van de aandoening 'gerepareerd'. Daartoe is het nodig het virus op de juiste plekken te richten. Deze aanvraag is een vervolg op eerder uitgevoerde studies waarbij verschillende methoden zijn uitgetoetst om het virus op plaats van bestemming te krijgen: vnl. spieren in het hart en het diafragma.

Titel studie: Genetische invloed op alcohol zelftoediening en sensitisatie

DEC nummer: 2009.I.08.058

Genetische invloed op alcohol zelftoediening en sensitisatie

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, dat 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. De hypothese is dat deze genen de gevoeligheid voor alcoholinname bepalen door effecten op de belonende werking van alcohol, danwel de gevoeligheid voor (aanpassing aan) alcohol.

Opzet van onderzoek: Specifieke muizenstammen worden getest voor zelftoediening van alcohol en voor 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.

Vergadering 30 juni 2010

Titel studie: Amygdala genen en hoge alcoholconsumptie

DEC nummer: 2010.I.06.079, was 2007.I.06.087

Amygdala genen en alcohol verslaving

Achtergrond: De kans dat iemand die in aanraking komt met alcohol ook daadwerkelijk verslaafd raakt, wordt bepaald door een aantal factoren, waaronder stress en genetische 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, 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 een aantal genen in de amygdala, een hersengebied betrokken bij angst en emoties, onderzocht voor hun rol in het ontstaan van alcoholverslaving.

Doel/hypothese: De 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 wat een gen-supressor 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: Geconditioneerde suppressie van drug-zoekgedrag

DEC nummer: 2010.I.06.080, was 2008.I.07.054

Verlies van de controle over drugsgebruik

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.

Opzet van onderzoek: In dit project wordt onderzocht hoe controleverlies over de inname van het middel tot stand komt, door te onderzoeken of bij ratten het zoeken naar drugs beïnvloed kan worden door de dieren te confronteren met een waarschuwingssignaal. Het is namelijk bekend dat ratten met veel ervaring met drugs bereid zijn om waarschuwingssignalen te negeren tijdens het zoeken naar drugs, maar het is niet bekend welke hersengebieden hierbij betrokken zijn. Dit laatste zal ook onderzocht worden. Aangezien veranderingen in gedrag het gevolg zijn van interacties tussen hersensystemen, kan dit onderzoek alleen met intacte dieren gebeuren.

Titel studie: Inhibition of p53 in the neonatal mouse after hypoxia-ischemia

DEC nummer: 2010.I.06.081, was 2009.I.10.085

Het effect van remmen van het p53 eiwit na hypoxisch-ischemische hersenschade in de pasgeboren muis.

Achtergrond: 2000 pasgeborenen in Nederland maken rond de geboorte een 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 na het induceren van de HI in pasgeboren ratten.

Doel/hypothese: Doel van deze studie is te onderzoeken of het remmen van p53 met 2 verschillende p53 remmers (remmen 2 verschillende cellulaire translocaties van p53) in pasgeboren muizen beschermend werkt op HI hersenschade.

Deze studie zal de basis vormen van vervolgonderzoek waarin uitgebreider gekeken gaat worden naar de rol van de verschillende translocaties van p53 mbv transgene muizen met gemuteerd p53.

Opzet van onderzoek: Het zuurstofgebrek in de hersenen wordt nagebootst in pasgeboren muizen. De muizen worden voorafgaand of direct na HI behandeld met de p53 remmers of als controle met het oplosmiddel. Na 2 dagen na het induceren van HI wordt gekeken of de remmers beschermend werken op hersenschade (histologisch). Vroeg na HI (3 uur) kijken de onderzoekers of de remmers de verschillende p53 translocaties geremd hebben in de hersenen.

Titel studie: De rol van fractalkine-signalering in IL-1beta geïnduceerde hyperalgesie

DEC nummer: 2010.I.06.082, was 2007.I.09.108/vervolg 14

De rol van fractalkine-signalering in IL-1beta geïnduceerde hyperalgesie

Achtergrond: Chronische pijn die blijft bestaan nadat mensen hersteld zijn van een ontsteking is een belangrijk klinisch probleem. De onderzoekers hebben een model ontwikkeld waarin muizen langdurig pijn houden nadat de ontsteking verdwenen is. In deze studie willen ze onderzoeken of fractalkine signalering belangrijk is voor het ontstaan van chronische pijn.

Doel/hypothese: In deze studie is na te gaan of fractalkine signalering noodzakelijk is voor het ontstaan van chronische hyperalgesie geïnduceerd door een ontsteking.

Opzet van onderzoek: GRK2+/- knock out muizen krijgen een milde ontsteking in de achterpoot. De ontsteking verdwijnt binnen 1-2 dagen in normale muizen (Wild Type), maar deze knock-out muizen blijven tot 8-10 dagen erna meer gevoelig voor een pijnlijke prikkel. Voor dit vervolgonderzoek gebruiken de onderzoekers speciale GRK2+/- muizen, want deze speciale knock-out muizen hebben wel of niet de receptor voor fractalkine. Zo kunnen ze onderzoeken of fractalkine signalering in GRK2+/- muizen belangrijk is voor het ontstaan van chronische pijn.

Titel studie: Role of GRK2 in regulation of macrophage activation and silencing

DEC nummer: 2010.I.06.083, was 2007.I.09.108/vervolg 14

Rol van GRK2 in regulatie van de activiteit van macrofagen

Achtergrond: Ontstekingen veroorzaken vaak chronische pijn, zelfs als de ontsteking al genezen is. De chronische pijn na ontsteking is moeilijk te behandelen en er is nog maar weinig bekend over de processen die deze pijn reguleren. De onderzoekers hebben in vorige onderzoek laten zien dat normale hoeveelheden van een specifiek eiwit (GRK2) in een bepaald type ontstekingscellen (microglia/macrofagen) nodig is om chronische pijn te voorkomen.

Doel/hypothese: Doel van deze studie is na te gaan wat de functie van het eiwit GRK2 is in de cellen die zo belangrijk zijn voor het regelen van de duur van pijn bij en na ontsteking. Met de resultaten van deze studie hopen ze nieuwe aanknopingspunten te vinden voor het ontwikkelen van een behandeling voor chronische pijn.

Opzet van onderzoek: In deze studie zullen de onderzoekers gebruik maken van cellen van muizen met normale gehalten van het eiwit GRK2 en muizen die te weinig GRK2 maken. Deze cellen zullen ze in het laboratorium gebruiken om te kijken hoe GRK2 de verschillende functies van deze cellen reguleert zodat ze kunnen nagaan waar het mis gaat in cellen die te weinig GRK2 bevatten. Dezelfde muizen hebben ze eerder gebruikt om te laten zien dat dit eiwit een belangrijke rol speelt in het regelen van de duur van ontstekingspijn. Daarom vormen juist de cellen van deze muizen een goed model voor het beantwoorden van de vraag wat er mis gaat met de functie van deze cellen als ze te weinig GRK2 hebben.

Titel studie: Belonende effecten van nicotine in relatie tot schizofrenie

DEC nummer: 2010.I.06.084

Achtergrond: Schizofrenie is een ernstig ziektebeeld waarvan de oorzaak niet bekend is. Het beter begrijpen van de relatie van risicofactoren (zoals genetische gevoeligheid en nicotine gebruik) is noodzakelijk om de neurobiologie van dit ziektebeeld in kaart te brengen. Er is een sterke relatie tussen roken en de ontwikkeling van schizofrenie, en recent zijn er genetische variaties in dezelfde genen gevonden die bijdragen aan de gevoeligheid voor schizofrenie en voor nicotine gebruik. Om die reden is het belangrijk om beter te begrijpen wat de relatie is tussen genetische variatie in deze genen, nicotine gebruik en de ontwikkeling van verstoord gedrag.

Doel/hypothese: Toetsen van de relatie tussen genetische variatie, nicotine gebruik en ontwikkeling van verstoord gedrag.

Opzet van onderzoek: In deze pilotstudie worden muizen getoetst op hun preferentie voor het vrijwillig gebruiken van nicotine en voor ontwikkeling van gedragssensitisatie na het gebruik van nicotine.

Titel studie: Optimaliseren van dosering en tijdstip intranasale behandeling met mesenchymale stamcellen na neonatale HI hersenschade

DEC nummer: 2010.I.06.085 (was 2007.I.09.106/vervolg 6)

Achtergrond: In deze studie willen de onderzoekers dieren behandelen met 3 verschillende concentraties stamcellen op 10 dagen na het ontstaan van hersenschade. Hiermee willen ze onderzoeken wat de meest effectieve dosis is van de stamcel behandeling om zo de motoriek verder te verbeteren en de grootte van de schade te verminderen. Ook willen ze kijken wat het beste tijdstip voor behandeling is. Dit is zeer relevant voor de kliniek.

Doel/hypothese: Bepalen hoe lang de behandeling met stamcellen kan worden uitgesteld en welke hoeveelheid stamcellen het meest effectief is om hersenschade bij pasgeborenen te verminderen.

Opzet van onderzoek: In deze studie willen de onderzoekers dieren behandelen met 3 verschillende concentraties stamcellen op 10 dagen na het ontstaan van de hersenschade. Ook gaan zij de optimale hoeveelheid stamcellen op dag 3 en dag 17 na ontstaan van hersenschade toedienen om te bepalen wat het beste tijdstip voor behandeling is. 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: Neuro-ontwikkelingsstudie d.m.v. moleculaire biologie
DEC nummer: 2007.I.02.022

Achtergrond: Dit onderzoek richt zich op de ontwikkeling en functie van neuronale systemen, 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. 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 neuronale systemen waaronder het middenbrein dopamine systeem.

Opzet van onderzoek: De functie van genen die een belangrijke rol spelen tijdens de ontwikkeling van het dopamine systeem wordt onderzocht. Dit doen de onderzoekers door middel van in vitro moleculaire- en celbiologie. Voor de complexe interactie van moleculaire processen die betrokken zijn bij de formatie van o.a. het dopamine systeem is het gebruik van in vivo materiaal noodzakelijk. De onderzoekers identificeren belangrijke genen in deze complexe processen. Ze analyseren hiervan o.a. de genexpressiepatronen en ze onderzoeken eiwitinteracties in dit materiaal.

Titel studie: Therapeutic validation of novel pharmaca for anorexia nervosa
DEC nummer: 2010.I.06.086

Therapeutische validatie van farmaca voor anorexia nervosa

Achtergrond: Eetstoornissen zijn complexe psychiatrische aandoeningen. Patiënten vertonen allerlei gedragseigenschappen, zoals, verhoogde angst, hyperactief en obsessief-compulsief gedrag en veranderde appetite. Deze eigenschappen komen ook voor bij andere aandoeningen, zoals bij obsessief-compulsieve stoornissen en depressie. Anorexia Nervosa is een ernstige ziekte die zich voornamelijk ontwikkelt in jonge vrouwen (15-19 jaar) en gaat gepaard met een sterftecijfer van 10-15%. Nieuwe behandelmethoden zijn hard nodig om deze ziekte te bestrijden.

Doel/hypothese: Het bestuderen van de therapeutische waarde van nieuwe farmaca met de indicatie anorexia nervosa.

Opzet van onderzoek: Nieuw ontwikkelde farmaca worden getest in een muis model voor anorexia nervosa. De effecten of lichaamsgewicht, voedselinname en lichaamsbeweging worden in muizen bestudeerd.

Titel studie: Behavioral characterization of TCF4 knockdown mice with special reference to schizophrenia endophenotypes (GGO)
DEC nummer: 2010.I.06.087

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. 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 ook helpen uiteindelijk betere therapieën te ontwikkelen.

Doel/opzet van onderzoek: Onderzocht wordt of het gen TCF4 betrokken is bij het ontstaan van belangrijke gedragsmatige endofenotypes die betrekking hebben op schizofrenie bij de mens door gebruik te maken van een muismodel.

Titel studie: Role of IL-10 in the transition from acute to chronic hyperalgesia in GRK2 deficient mice

DEC nummer: 2010.I.06.088 (was 2007.I.09.108)

Rol van IL-10 in de transitie van acute naar chronische pijn.

Achtergrond: Chronische pijn die blijft bestaan nadat mensen hersteld zijn van een ontsteking is een belangrijk klinisch probleem. Onderzoekers hebben gezien dat in bepaalde muizen (LysM-GRK2f/+ muizen) chronische pijn ontstaat na ontsteking in de poot, terwijl normale muizen snel herstellen. In deze studie willen ze het mechanisme onderzoeken om later behandelingen te ontwikkelen.

Doel/hypothese: De onderzoekers gaan de muizen vooraf behandelen met een specifieke remmer voor een signaleringsroute (PI3 kinase) die ze toedienen in het ruggenmerg. Hierbij verwachten ze dat de chronische hyperalgesie in LysM-GRK2f/+ muizen verdwijnt.

Opzet van onderzoek: Ze geven een ontstekingsstof in de poot 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: De rol van verschillende monoamine heropname remmers op monoamine afgifte in de nucleus accumbens en prefrontaal cortex en op beloning

DEC nummer: 2010.I.06.089

De rol van verschillende monoamine heropname remmers (antidepressiva) op monoamine afgifte in de hersenen en op beloning bij ratten

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 monoamines zoals serotonine en/of noradrenaline. Recent onderzoek wijst uit dat mogelijk ook de monoamine dopamine belangrijk is in anhedonie (verlies van plezier, een van de kernsymptomen van depressie). Een vorige studie heeft laten zien dat de verhoging van serotonine, noradrenaline en dopamine een antidepressieve werking heeft.

Doel/hypothese: De vraag is nu in welke mate deze verschillende monoamines een bijdrage leveren aan anhedonie/hedonie. Daarom willen de onderzoekers in een studie uitzoeken wat farmaca doen die selectief de transporters blokkeren voor serotonine, noradrenaline of dopamine op monoamine afgifte in twee beloningsgebieden in de hersenen en op beloning, gemeten met intracraniale zelf stimulatie (ICSS)

Opzet van onderzoek: Om uit te zoeken hoe farmaca neurotransmitters in het brein beïnvloeden, doen de onderzoekers een microdialyse studie. Hierbij wordt een probe geïmplanteerd in de hersenen en op die manier kan hersendialysaat worden afgenomen. Dit dialysaat wordt naderhand geanalyseerd. Door tijdens de microdialyse farmaca te geven kunnen ze kijken wat die stoffen doen op neurotransmitters. In een andere studie geven ze deze stoffen 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 injectie geeft aan dat het dier de stof belonend vindt. Omdat direct in de hersenen wordt gekeken zijn proefdieren nodig voor dit onderzoek.

Titel studie: Het meten van emotionele reactiviteit, sociaal gedrag en leervermogen bij leghennen na het toucheren van de snavel en het effect van de aan- of afwezigheid van een moederkip
DEC nummer: 2010.I.06.090

Achtergrond: Het weghalen van het uiteinde van de snavel bij kippen en het opgroeien van kuikens zonder aanwezigheid van volwassen hennen zijn standaardpraktijken in de houderij.

Doel/hypothese: Doel van de proef is nagaan of het weghalen van delen van snavel en de aanwezigheid van een moeder kip een effect heeft op de ontwikkeling van angst, sociaal gedrag of leervermogen van leghennen, en of dat deze factoren elkaar beïnvloeden.

Opzet van onderzoek: Vier groepen jonge leghennen met en zonder scherpe uiteinden van snavel en met en zonder moederkip zullen in een viertal non-invasieve gedragstesten worden vergeleken om na te gaan wat het effect van deze twee dingen is op hoe angstig of sociaal de kippen zijn, en op het leervermogen van de hennen.

Titel studie: De invloed van osteopontine deficiëntie op de groeifactor milieu na hypoxisch-ischemische hersenschade
DEC nummer: 2010.I.06.091, was 2008.I.07.053

Invloed van tekort aan osteopontine op de groeifactor milieu in het brein na hersenschade in pasgeborenen

Achtergrond: Eerdere studies hebben aangetoond dat osteopontine belangrijk is in beperken van de mate van hersenschade na zuurstoftekort. In de hersenen zijn stamcellen aanwezig die bij kunnen dragen aan het herstel na hersenschade.

Deze stamcellen kunnen uitrijpen tot de verschillende celtypen in het brein en dit proces wordt beïnvloed door groeifactoren. Bij een tekort aan osteopontine rijpen deze cellen niet goed uit, waardoor de bijdrage aan herstel van de hersenen beperkt wordt. Door te bepalen hoe osteopontine het rijpingsproces van stamcellen in de hersenen beïnvloedt, is het mogelijk aanknopingspunten te vinden voor nieuwe therapieën die herstel na hersenschade bevorderen.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is te bepalen hoe een tekort aan osteopontine de groeifactor milieu in de hersenen beïnvloedt na hersenschade in pasgeborenen.

Opzet van onderzoek: Schade aan de hersenen wordt toegebracht aan 9 dagen oude osteopontine deficiënte muizenpups, omdat de ontwikkeling van de hersenen op dit moment lijkt op die van een 34 weken oude baby. Daarna wordt op verschillende momenten, van 12 uur tot 21 dagen na toebrengen van schade, bepaald welke groeifactoren tot expressie gebracht worden in de hersenen.

Titel studie: Farmacokinetiek van oraal toegediende allopurinol in drachtige zeugen
DEC nummer: 2010.I.06.092

Plasmaspiegels van oraal toegediende allopurinol in drachtige zeugen

Achtergrond: De stof allopurinol is waarschijnlijk een middel dat kan worden ingezet om hersenschade in pasgeborenen (neonaten en biggen) te kunnen beperken wanneer er sprake is van acute (tijdens de bevalling) of chronische (gedurende de zwangerschap) hypoxie (zuurstofgebrek) en/of ischemie (bloedtekort) in de hersenen. Deze problemen kunnen leiden tot levenslang gehandicapte kinderen met bijvoorbeeld cognitieve beperkingen. Er bestaan nog nauwelijks medicijnen welke deze problemen kunnen bestrijden. Aangezien dit probleem zich ook bij varkens voordoet, zal het varken worden ingezet als modeldier.

Doel/hypothese: Het meten van de plasmaspiegels (de in het bloed meetbare concentratie van een medicijn) van de stof allopurinol (en de omzetting oxypurinol) in drachtige zeugen om zo te kunnen bepalen of inname van 7 mg/kg leidt tot de gewenste klinisch relevante spiegels.

Opzet van onderzoek: Het is noodzakelijk om in enkele levende dieren te bestuderen of orale toediening van 7 mg/kg allopurinol leidt tot klinisch relevante spiegels en wat de het verloop van de concentratie is na toediening. De gewenste spiegels zijn bekend vanuit humaan onderzoek. De dieren zullen tijdens het laatste trimester van de dracht (na 80 dagen dracht) de stof oraal toegediend krijgen en er zal via een eerder aangelegde permanente katheter in een halsader regelmatig bloed worden afgenomen dat geanalyseerd zal worden om de plasmaspiegels en het verloop hiervan te kunnen bepalen.

Titel studie: Fok 20024

DEC nummer: 2009.I.04.022

Achtergrond: De 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 spraak en slikken en uiteindelijk overlijden ALS patiënten sterven 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. Opzet van onderzoek: 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 verlamningsverschijnselen rond de 110 dagen. Later ontwikkelt zich ook zwakte aan de voorpoten

Doel/hypothese: 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: Is caveoline-1 verantwoordelijk voor het transporteren van de mineralocorticoid en glucocorticoid receptor naar de membraan?

DEC nummer: 2010.I.06.093

Is het eiwit caveoline-1 nodig voor het transport van de stresshormoonreceptoren naar de celmembraan?

En

Titel studie: Effect van langdurig hoge en lage corticosteron spiegels op de snelle effecten van corticosteron op de mEPSCs in de hippocampus en de amygdala van de muis.

DEC nummer: 2010.I.06.094

Zijn langdurig hoge of lage spiegels van het stresshormoon corticosteron van invloed op de snelle effecten van corticosteron in hersencellen?

Achtergrond: Stressgerelateerde aandoeningen zijn een belangrijke risicofactor voor psychiatrische aandoeningen als depressie, angststoornissen en posttraumatische stress syndroom. De onderzoekers zijn geïnteresseerd in de vraag hoe

stressvolle situaties en de daarmee gepaard gaande hormonale veranderingen de communicatie tussen hersencellen beïnvloeden. Ze verwachten met dit onderzoek op termijn een bijdrage te leveren aan de volksgezondheid.

Doel/hypothese: Met de aangevraagde experimenten willen ze meer inzicht krijgen in de mechanismen die betrokken zijn bij het verwerken van leer- en geheugenprocessen bij emotioneel stressvolle gebeurtenissen. Deze processen spelen zich af in specifieke hersengebieden (de amygdala en de hippocampus).

Opzet van onderzoek: De onderzoekers willen de invloed van corticosteron en meten op de spontane activiteit van neuronen van de amygdala bij muizen. Deze experimenten worden uitgevoerd in vers gesneden plakjes hersenweefsel met daarin de hippocampus en de amygdala. Het meten van de activiteit vereist het gebruik van materiaal met een normaal ontwikkeld synaptisch systeem. Dit is een zeer complex systeem dat niet met cellijnen nagebootst kan worden. Synaptische transmissie verandert gedurende embryonale ontwikkeling en daardoor is het gebruik van gekweekte (primaire) cellen en cellijnen niet mogelijk. Verder zijn er zijn geen goede vervangende methoden aanwezig.

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

DEC nummer: 2009.I.11.095

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

Achtergrond: Met behulp van laserlicht en een microscoop is het mogelijk de activiteit van enkele honderden neuronen tegelijkertijd te testen. Hiermee kunnen de 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 van 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: Genetische validatie van schuilgedrag in de thuiskooi 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 manische 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 ze het muismodel voor manische 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. Hiertoe zullen de onderzoekers de genexpressie van het kandidaatgen remmen, om vervolgens de verandering van het gedrag te bestuderen.

Opzet van onderzoek: 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.

Vergadering 11 augustus 2010

Titel studie: Development of (neuro)physiological characteristics of a potential mouse model of pathological anxiety

DEC nummer: 2010.I.08.097

Ontwikkeling en fysiologie van een potentieel muis model voor pathologische angst

Ontwikkeling en fysiologie van een potentieel muis model voor pathologische angstAchtergrond: Van de 129P3/J muis, een veel belovend potentieel model voor pathologische angst, is er onlangs een fok in het GDL opgestart. In dieren die niet voor onderzoek of de fok gebruikt worden (surplusdieren) willen de onderzoekers ontwikkelingsprocessen in verschillende organen en van fysiologische parameters bestuderen. Door deze parameters op verschillende leeftijden en in beide geslachten te onderzoeken hopen zij de kritische “set points” van de neurobiologische mechanismen die aan pathologische angst ten grondslag liggen te kunnen vinden. Hierbij gaan zij vooral focussen op organen en fysiologische parameters van welke al bekend is dat zij een rol bij pathologische angst spelen.

Doel/hypothese: Onderzoek naar ontwikkeling van (neuro)fysiologische parameters van de 129P3/J muis, een potentieel model voor pathologische angst.

Opzet van onderzoek: Beschikbare dieren van beide geslachten zullen op verschillende leeftijden (juvenile, young adult, adult en aged) geëuthanaseerd worden om organen en bloed te verkrijgen. De inzet van proefdieren is bij het valideren van de 129P3/J mouse als model voor pathologische angst noodzakelijk.

Titel studie: In welke mate kan voedsel (of bestandsdelen van voedsel) verslavend zijn?

DEC nummer: 2010.I.08.098

Achtergrond: Overduidelijk zijn er meerdere overeenkomsten tussen mensen die te veel eten en mensen die te veel drugs gebruiken, waarbij beide groepen waarschijnlijk goed beseffen dat hun gedrag niet verstandig is. Daarom willen de onderzoekers weten of er overeenkomsten zijn tussen deze groepen. Ofwel: kunnen deze mensen ‘verslaafd’ zijn aan eten?

Doel/hypothese: De onderzoekers willen weten of mensen die ‘te veel eten’ te vergelijken zijn met drugsverslaafden.

Anders gezegd: ze willen weten of deze mensen ‘verslaafd aan eten’ kunnen zijn.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers behandelen de belangrijkste onderdelen van verslaving in diersmodellen. Denk daarbij aan: 1. Moeite doen (werken voor drugs) ook als deze eigenlijk niet voor handen zijn. 2. Blijven zoeken naar drugs, terwijl hier negatieve consequenties aan vast zitten. Hierbij kijken ze naar de overeenkomst tussen dieren die zoeken naar drugs en dieren die zoeken naar lekker eten.

Titel studie: Optimalisatie van target finding en validatie in een diersmodel voor PTSS

DEC nummer: 2010.I.08.099, was 2009.I.12.108

Achtergrond: Recent hebben onderzoekers aangetoond in een diersmodel voor posttraumatische stress stoornis, afgekort PTSS (deze dieren krijgen een aantal voetschokken) dat kooiverrijking angstremmende effecten heeft. Belangrijkste onderzoeksvraag is waarom kooiverrijking zo effectief is in het remmen van angst. De onderzoekers willen nu genen en eiwitten in de hersenen identificeren die kunnen dienen als aangrijpingspunt voor nieuwe geneesmiddelen. Vervolgens zullen de vermoedelijke aangrijpingspunten die ze hebben gevonden moeten worden getest. Ze willen dan weten of de veranderingen die ze meten ten gevolge van de (therapeutische) kooiverrijking ook echt ten grondslag liggen aan de angstremmende werking. Hiervoor gebruiken ze nu een open veld test. Daarnaast willen zij een andere test (plasmaze)

opzetten die meer zekerheid geeft over het (angst) gedrag van de dieren. Tevens willen ze onderzoeken of 2 uur kooiverrijking per dag voldoende is (ipv 24 uur) om angst te remmen. Dit biedt namelijk verbeterde mogelijkheden om bepaalde aangrijpingspunten te manipuleren tijdens de kooiverrijking en zodoende vast te stellen of deze aangrijpingspunten van belang zijn voor het angstrekkende effect.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen nieuwe aangrijpingspunten vinden voor medicatie voor PTSS patiënten.

Opzet van onderzoek: Dieren zullen worden blootgesteld aan voetschokken en vervolgens 2 uur per dag of gedurende de hele dag in verrijkte kooien worden geplaatst. Een gedragstest (open veld)

zal worden gedaan om de mate van angst vast te stellen. Na afloop van het experiment worden de hersenen gebruikt voor moleculairbiologisch onderzoek waarmee verandering in gen expressie kan worden bepaald. Tevens zullen de onderzoekers een aanvullende gedragstest (plasmaze) opzetten om beter de angststatus van de dieren te kunnen meten.

Titel studie: Possible anxiolytic function of re-exposure induced genes in the amygdala after inescapable footshocks

DEC nummer: 2010.I.08.100, was 2009.I.12.108

Mogelijk angst remmend effect door blokkade van de AMPA en kainaat type glutamaat receptoren in de amandelkern in een diemodel voor post traumatische stress stoornis

Achtergrond: Recent is aangetoond in een diemodel voor posttraumatische stress stoornis, afgekort PTSS (deze dieren krijgen een aantal voetschokken) dat kooiverrijking angstrekkende effecten heeft. Belangrijkste onderzoeksvraag is waarom kooiverrijking zo effectief is in het remmen van angst. Uiteindelijk is de verwachting 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 verschillende receptoren waaronder glutamaat receptoren en de CRF1 (corticotropin-releasing factor) receptor in de amygdala nadat dieren werden blootgesteld aan voetschokken. De amygdala lijkt dus gevoeliger te worden voor glutamaat en CRF via deze specifieke receptoren. Wanneer geschokte dieren herhaaldelijk worden blootgesteld aan de ruimte waarin de voetschok procedure heeft plaatsgevonden (dit is een gedragstherapie die re-exposure genoemd wordt) neemt de angst van de dieren in het open veld af. Tegelijkertijd normaliseert zich de expressie van de glutamaat en CRF receptoren ook weer. Het hier voorgestelde experiment geeft antwoord op de vraag of remming van de glutamaat en CRF receptoren in de amygdala de verhoogde angst van de dieren kan remmen. Wanneer deze aanwijzing uit eerder experiment kan worden bevestigd maakt dit de weg vrij voor verder onderzoek naar therapeutische mogelijkheden van glutamaat en CRF receptoren in PTSS.

Doel/hypothese: Onderzocht wordt of het lokaal toedienen van remmers van glutamaat en CRF receptoren 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 remmer van glutamaat en CRF receptoren 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: 1. Time course of the neuroinflammation and neurodegeneration in the OBX rat 2. Effects of chronic minocycline on cognitive and immune changes of the olfactory bulbectomized rats

DEC nummer: 2010.I.08.101, was 2007.I.03.040/vervolg 3

Onderzoek in een diermodel voor Alzheimer naar mogelijke cognitieve verbeterde effecten van het geneesmiddel minocycline

Achtergrond: Verwijdering van de olfactorische bulbus (OBX), het hersengebied verantwoordelijk voor het reukvermogen, in een rat leidt tot leer- en geheugenproblemen en als zodanig is de OBX rat een model voor de ziekte van Alzheimer. De hypothese is dat de gedragseffecten van OBX worden verergerd door een ontstekingsreactie. Ook bij de ziekte van Alzheimer spelen ontstekingscellen een belangrijke rol. De onderzoekers willen nu de ontstekingsreactie en de neurodegeneratie in de tijd (dus na de OBX operatie) gaan volgen.

Microglia zijn de belangrijkste ontstekingscellen in de hersenen. M.b.v. een remmer van deze ontstekingscellen willen ze bekijken hoe belangrijk geactiveerde microglia zijn in de OBX geïnduceerde gedragseffecten.

Doel/hypothese: Hypothese: Ontstekingscellen (met name microglia) spelen een belangrijke rol in de OBX-geïnduceerde gedragseffecten. Doel: Vaststellen hoe de OBX-geïnduceerde ontstekingsreactie en neurodegeneratie in de tijd verloopt.

Vaststellen of geactiveerde microglia een essentiële rol spelen in de gedragseffecten van OBX.

Opzet van onderzoek: Controle ratten en OBX ratten zullen met elkaar worden vergeleken.

Tijdscurve: Dieren zullen worden geëuthanaseerd 3, 14 en 28 dagen na de operatie. De hersenen zullen worden verwijderd. Geselecteerde mRNAs (markers voor geactiveerde microglia, cytokines, stof afgegeven door het immuunsysteem na een ontsteking, etc) zullen vervolgens in bepaalde hersengebieden worden gekwantificeerd

Microglia experiment: OBX en controle ratten zullen chronisch worden behandeld met minocycline (remt microglia) of fysiologisch zout en hun leer- en geheugencapaciteit zal op verschillende tijdstippen worden bepaald.

Titel studie: Validation of the use of Mc4r antibody in the treatment of anorexia nervosa - preclinical study

DEC nummer: 2010.I.08.102

Validatie van het gebruik van Mc4r antistoffen bij de behandeling van anorexia nervosa - preklinische studie

Achtergrond: Eetstoornissen zijn complexe psychiatrische aandoeningen waarbij patiënten allerlei gedragseigenschappen vertonen, zoals, verhoogde angst, hyperactiviteit en obsessieve en compulsieve gedragingen en veranderde eetlust.

Anorexia Nervosa is een ernstige ziekte die zich voornamelijk ontwikkelt in jonge vrouwen (15-19 jaar) en gepaard gaat met een sterftecijfer van 10-15%. Nieuwe behandelmethoden zijn hard nodig om deze ziekte te bestrijden.

Een van de nieuwe potentiële behandelmethoden voor anorexia is het gebruik van antilichamen. Deze antilichamen kunnen de onderliggende biologische processen die mogelijk verantwoordelijk zijn voor deze ziekte veranderen.

Doel/hypothese: Doel van deze studie is het onderzoeken of anorexia nervosa gerelateerde gedragingen in een muizen gedragsmodel beïnvloed kunnen worden door middel van behandeling met Mc4r antilichamen.

Opzet van onderzoek: Nieuw ontwikkelde farmaca worden getest in de muis. De anorexia nervosa gerelateerde gedragingen in de muis worden geobserveerd en het effect van behandeling met een nieuw farmaca op deze gedragingen wordt onderzocht. De effecten op lichaamsgewicht, voedselinname en lichaamsbeweging worden bestudeerd.

Titel studie: Long-term effects of neurotrophic factors in the cochlea of deafened guinea pigs DEC nummer: 2010.I.08.103

Lange termijneffecten van neurotrofe factoren in de cochlea van doofgemaakte cavia's

Achtergrond: Mensen met ernstig gehoorverlies kunnen in aanmerking komen voor een cochleair implantaat. Dit houdt in dat er een elektrische pulsgenerator wordt geïmplanteerd in het binnenoor, de cochlea, waardoor de gehoorfunctie weer kan worden hersteld. Het succes van deze techniek is echter afhankelijk van een intacte gehoorzenuw, die juist afsterft als gevolg van langdurig gehoorverlies. De zenuw kan met de neurale groeifactor BDNF beschermd worden, wellicht in combinatie met elektrische stimulatie van de zenuw.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is het effect van de bescherming van BDNF in de tijd te volgen, nadat de behandeling is gestaakt. Daarnaast zal de hypothese getest worden dat regelmatige elektrische stimulatie dit effect positief beïnvloedt.

Opzet van onderzoek: De gehoorzenuw van doofgemaakte cavia's zal op verschillende momenten na BDNF-behandeling onderzocht worden. De helft van de dieren zal hierbij elektrische stimulatie van de gehoorzenuw krijgen. Het is noodzakelijk voor deze studie cavia's te gebruiken, omdat de onderzoekers de staat van het gehoororgaan bij deze dieren in de verschillende stadia van gehoorbeschadiging goed kennen. Hierdoor kunnen ze de effectiviteit van de pulsen en van de toediening van BDNF in elk stadium testen.

Titel studie: New animal models for assessment of set-shifting ability in the mouse - the pilot studies DEC nummer: 2010.I.08.104

Opzet van nieuwe diermodellen om cognitieve flexibiliteit te kunnen onderzoeken in de muis - een pilot studie

Achtergrond: Anorexia Nervosa (AN) is een complexe psychiatrische aandoening die gerelateerd wordt aan verschillende gedragskenmerken. Verslechterde cognitieve flexibiliteit is één van deze kenmerken en wordt gekarakteriseerd door moeilijkheden wanneer een veranderlijke situatie aanpassing van het gedrag vergt. Tweeling- en familiestudies hebben aangetoond dat verslechterde cognitieve flexibiliteit overerfelijk is en dat genetische factoren een belangrijke rol spelen bij de ontwikkeling van AN. Echter, de causatieve genen zijn nog niet gevonden. Met het meten van cognitieve flexibiliteit in muizen kan dus indirect de gevoeligheid voor AN gemeten worden en de betrokken genen opgespoord worden.

Doel/hypothese: Het doel van dit onderzoek is om nieuwe paradigma's te ontwikkelen waarmee cognitieve flexibiliteit in muizen onderzocht kan worden.

Opzet van onderzoek: Verschillende nieuwe paradigma's zullen getest worden in vier experimenten. De beste experimenten zullen worden gebruikt als nieuw diermodel voor volgend onderzoek van de ziekte anorexia nervosa. Met behulp van een goed preklinisch model voor anorexia nervosa kunnen de onderzoekers de functie van genen bestuderen in processen (bijvoorbeeld de verslechtering van cognitieve flexibiliteit) die relevant zijn voor de ontwikkeling en het chronische aspect van dit dramatische ziektebeeld.

Vergadering 8 september 2010

Titel studie: Het onderzoeken van de mogelijke effecten van deep brain stimulation (DSB) op voedselinname en locomotor activiteit

DEC nummer: 2010.I.09.105

Het onderzoeken van mogelijke effecten van deep brain stimulation (DBS) op voedselinname en locomotor activiteit.

Achtergrond: Binnen het onderzoek naar nieuwe therapeutische strategieën voor psychiatrische stoornissen is deep brain stimulation (DBS) van specifieke hersengebieden een veelbelovende techniek. DBS is geïntroduceerd als behandeling bij de ziekte van Parkinson, maar recent klinisch onderzoek wijst uit dat DBS ook mogelijkheden biedt voor moeilijk behandelbare patiënten met dwangstoornis (OCD), impulsstoornis (Tourette) en stemmingsstoornissen. Desondanks is er weinig bekend over de wijze waarop DBS werkt; er is dan ook een duidelijke vraag naar verheldering van de werkingsmechanismen.

Doel/hypothese: Het doel is door middel van preklinisch onderzoek naar de gedragseffecten van DBS een bijdrage te leveren voor de optimalisatie van DBS bij de patiënt en zo de veiligheid van deze interventie te vergroten.

Opzet van onderzoek: Twee muizenstammen, die verschillen in gevoeligheid om compulsief gedrag te vertonen, zullen worden getest: de stammen zullen worden gehuisvest in de thuiskooi waar activiteit en voedselinname gemonitord wordt gedurende met en zonder stimulatie. De stimulatie wordt in verschillende hersengebieden met verschillende stroomsterktes uitgevoerd.

Titel studie: De rol van cannabinoïden in het mesolimbisch dopamine systeem

DEC nummer: 2010.I.09.106

De rol van cannabinoïden binnen het dopamine systeem in eetgedrag

Achtergrond en doel/hypothese: De onderzoekers verwachten dat een hoog percentage van de hersencellen in het ventrale tegmentum actief is tijdens de consumptie van chocolade. Verder verwachten ze dat stoffen die het cannabinoïde systeem activeren (agonisten) leiden tot een verhoogde activiteit van dergelijke dopamine neuronen in de VTA.

Opzet van onderzoek: De methode die de onderzoekers hanteren is in vivo electrofysiologie. Bij deze methode plaatsen zij meetelektrodes in het brein van een rat totdat ze lokaal in de VTA zitten. Hierdoor kunnen ze de activiteit van neuronen in de VTA meten in een wakker dier. Ze trainen de ratten om chocoladebrokken te verkrijgen door een simpele handeling uit te voeren (door hun neus door een opening te steken). Vervolgens kijken de onderzoekers hoe de activiteit van neuronen in de VTA verandert tijdens het verkrijgen van chocoladebrokken. Ook dienen ze cannabinoïden toe aan het dier om te kijken hoe dat de activiteit van neuronen in de VTA verandert.

Titel studie: Farmacologische beïnvloeding van SIH in ratten

DEC nummer: 2010.I.09.107

Angstremmende stoffen en stress

Achtergrond: Bij veel psychiatrische ziekten zijn naast gedragsstoornissen ook fysiologische stoornissen zoals een verstoorte temperatuursregulatie aanwezig. Zoogdieren, inclusief de mens reageren met een temperatuursstijging op iedere stressor. Dit wordt stress geïnduceerde hyperthermie (SIH) genoemd. Deze uitleesmaat kan uitstekend gebruikt worden om hersenmechanismen te bestuderen die betrokken zijn bij de SIH en zo bijdragen aan het vinden van mogelijke storin-

gen in deze systemen. In dit onderzoek wordt gekeken naar nieuwe selectieve stoffen die angstremsend kunnen werken. Hierdoor wordt de kennis over de SIH reactie en hoe dit in de hersenen werkt, vergroot.

Doel/hypothese: Onderzoeken welke hersensystemen betrokken zijn bij regulatie van de SIH respons in de hersenen.

Opzet van onderzoek: De hersenen van de rat zijn qua hersensopbouw en angstreactie vergelijkbaar met de mens. Omdat 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 toegediend, waardoor meer informatie over stress en de stressreactie verkregen kan worden.

Titel studie: Moleculaire codering van de verschillende mdDA neuronale subsets

DEC nummer: 2010.I.09.108

Achtergrond: De ontwikkeling en functie van neuronale systemen, vnl. het middenbrein dopamine systeem (mdDA) is onderwerp van deze aanvraag. Het mdDA 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 de verschillende neuronale systemen in het middenbrein dopamine systeem.

Opzet van onderzoek: Tijdens de ontwikkeling wordt de moleculaire opbouw van de verschillende gebieden (subsets) onderzocht binnen het middenbrein dopamine systeem en de functies van de genen die hierbij een belangrijke rol spelen. Dit doen de onderzoekers d.m.v. in vitro moleculaire- en celbiologie. Voor de complexe interactie van moleculaire processen die betrokken zijn bij de formatie van o.a. het dopamine systeem is het gebruik van in vivo materiaal van muizen noodzakelijk. De onderzoekers identificeren belangrijke genen in deze complexe processen, ze analyseren o.a. genexpressiepatronen en onderzoeken eiwitinteracties. Moleculaire technieken die ze gebruiken zijn o.a. In Situ Hybridisatie en immunohistochemie.

Titel studie: De rol van RA in de terminale differentiatie van de Substantia nigra compacta

DEC nummer: 2010.I.09.109

Het achterhalen hoe retinoïnezuur (RA) de terminale differentiatie bewerkstelligt van het hersengebied de Substantia nigra.

Achtergrond: De ontwikkeling en functie van neuronale systemen, vnl. het middenbrein dopamine systeem (mdDA) is onderwerp van deze aanvraag. Het mdDA 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 hoe retinoïnezuur (RA) de terminale differentiatie bewerkstelligt van het hersengebied de Substantia nigra.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers maken gebruik van cell-sorting experimenten uit geïsoleerd muizen breinmateriaal en RA behandeling van prenatale muizen. Het materiaal op die manier verkregen wordt gebruikt voor genexpressieanalyse, middels o.a. de moleculair biologische technieken in situ hybridisatie, qPCR en micro-array's.

Titel studie: De rol van FoxO6 in de ontwikkeling van de cortex

DEC nummer: 2010.I.09.110

Achtergrond: Deze aanvraag richt zich op de ontwikkeling en functie van neuronale systemen. In de zoektocht naar transcriptie factoren (een bepaalde type genen) die een rol spelen bij dit proces hebben de onderzoekers een aantal jaren geleden een nieuwe FoxO factor ontdekt, FoxO6. Dit is een lid van de FoxO familie die een rol hebben in energie balans en langlevendheid bij wormen. Zij hebben een interesse in deze factor omdat hij zeer hoog tot expressie komt in de ontwikkelende hersenschors (cortex).

Dit onderzoek heeft nu als focus te begrijpen welke moleculaire (genetische) processen aangezet worden door FoxO6 in de ontwikkelende cortex bij muizen.

Doel/hypothese: Het achterhalen van de rol van FoxO6 in de neuronale ontwikkeling.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers maken gebruik van geïsoleerd muizen breinmateriaal waar de dosis van FoxO6 in is gewijzigd en van normaal brein materiaal. Van dit materiaal kan bepaald worden hoe FoxO6 de genexpressie kan veranderen in de verschillende lagen van de cortex tijdens de ontwikkeling.

Titel studie: Effecten van verschillende ventriculaire zone coderingen op het ontstaan van mdDA neuronale subsets

DEC nummer: 2010.I.09.111

Achtergrond: Deze groep onderzoekt de ontwikkeling en functie van neuronale systemen, vnl. het middenbrein dopamine (mdDA) systeem. Dit speelt een rol bij de controle van beweging en gedrag. In geval van een ziekte proces in deze cellen kunnen ziektebeelden als Parkinson of psychiatrische aandoeningen, als autisme of schizofrenie ontstaan. Binnen dit specifiek project is de focus op gebieden in de hersenen die nieuwe neuronen aanmaken. Dit gebied is een cellaag die langs de ventrikel ligt. Afhankelijk van de plaats waar de neuronen ontstaan zijn specifieke signalen beschikbaar die de neuronen als het ware coderen. De code voor het maken van subsets van dopamine neuronen proberen de onderzoekers te achterhalen. Ze willen met die kennis een beter begrip krijgen over deze neuronen met als doel een mogelijk ziekte proces van deze neuronen beter in kaart te kunnen brengen. Met behulp van de kennis verkregen in dit project zijn ze mogelijk in staat nieuwe therapieën te ontwikkelen voor de behandeling van ziekten van het dopamine systeem zoals de ziekte van Parkinson.

Doel/hypothese: Het achterhalen van de moleculaire signalen in de ventriculaire zone die leiden tot de inductie van verschillende neuronale gebieden (subsets) in het dopaminerge middenbrein (mdDA) systeem.

Opzet van onderzoek: Neuronen van het mdDA systeem ontstaan uit cellen in de 'ventriculaire zone'. Dit gebied in de hersenen, dat grenst aan de ventrikels (ruimtes in de hersenen waar hersenvocht circuleert), zorgt voor de aanmaak van nieuwe neuronen. Afhankelijk van de exacte plaats waar deze voorloper neuronen zich bevinden ontvangen ze regio specifieke signalen die de ontwikkeling in een specifieke richting kunnen sturen. De specifieke signalen zorgen ervoor dat er diversiteit kan ontstaan in het type neuron dat gemaakt wordt. Die specifieke neuronen kunnen zich vervolgens verplaatsen naar hun eigen plek in het mdDA systeem. De neuronen 'zien' dus tijdens hun ontstaan een verschillend moleculair signaal, wat tot de verschillende moleculaire groepen van neuronen (subsets) van het mdDA systeem leidt. De moleculaire signalen in de ventriculaire zone worden onderzocht d.m.v. moleculair biologische technieken als In Situ Hybridisatie of immunohistochemie op embryonaal muizen hersenmateriaal. De onderzoekers volgen de signalering en migratie in verschillende muizenlijnen. Om het hersenmateriaal te verkrijgen uit embryo's gebruiken ze zwangere muizen die geëuthanaseerd worden. Dit is de enige procedure waar de dieren in dit onderzoek aan onderworpen zijn.

Titel studie: The integrated neurobiology of food intake, addiction and stress (NeuroFAST)

DEC nummer: 2010.I.09.112

Het begrijpen van de neurobiologische kenmerken van obesitas en over-eten

Achtergrond: In de huidige samenleving groeit het aantal gevallen van obesitas steeds harder. Het eten van 'lekker' voedsel en het over-eten van het cafeteria dieet / fast food draagt vaak substantieel bij aan de ontwikkeling van obesitas. Het is bekend dat verschillende hersengebieden voedselinname reguleren. In deze studie willen de onderzoekers deze afzonderlijke hersengebieden bestuderen in hun relatie met de motivatie om te eten en te over-eten in een obese omgeving. Door de neurobiologische veranderingen tijdens obesitas, die aanzetten tot nog meer eten, te identificeren, komen de onderzoekers een stap dichterbij het vinden van een mogelijk werkingsmechanisme en een medicijn om de obesitas epidemie tegen te gaan.

Doel/hypothese: Het onderzoeken van de neurobiologische veranderingen tijdens obesitas die betrokken zijn bij de motivatie voor (lekker) eten en over-eten.

Opzet van onderzoek: Ratten krijgen een keuzedieet met veel vet en suiker (zoals het cafeteria-dieet in mensen). Ze eten te veel van dit lekkere eten en worden dik. Deze studie richt zich op (1) het identificeren van de neurobiologische veranderingen geassocieerd met obesitas en (2) hoe deze veranderingen de motivatie om belonend voedsel te verkrijgen en over-eten te stimuleren, en op deze manier resulteren in een vicieuze cirkel in de ontwikkeling van obesitas. Zowel gedragsmatig als op genniveau zullen vergelijkingen worden gemaakt tussen obese dieren die werken voor voedselbeloning en dieren die verslaafd zijn aan drugs, om de vergelijkbare kenmerken tussen obesitas en verslaving te onderzoeken.

Titel studie: Ambulatory EEG signals in normal horses

DEC nummer: 2010.I.09.113

Ambulatory EEG signalen bij normale paarden vergeleken met paarden verdacht van epilepsie

Achtergrond: Epilepsie bij het paard komt voor en is een welzijnsaantasting voor het aangedane individu. Daarnaast vormt een paard met epilepsie een gevaar voor zichzelf en de omgeving of gebruiker van het paard.

De diagnose wordt vaak gesteld door middel van bestudering van een video mits die aanwezig is. Een verdenking op epilepsie leidt vaak tot overname door de verzekering of euthanasie wegens potentieel gevaar voor de ruiter.

EEG onderzoek bij het staande gesedeerde paard is mogelijk en referentie waarden bestaan. Nadeel is dat dit slechts een moment opname is waarbij niet altijd de aanval geregistreerd kan worden omdat die ten tijde van het onderzoek niet plaatsvindt.

Doel/hypothese: De hypothese die getest wordt is of signalen verkregen met ambulante EEG apparatuur paarden met epilepsie kunnen onderscheiden van normale paarden. Door een techniek te ontwikkelen waarbij paarden gemeten kunnen worden onder representatieve omstandigheden is de kans groter een "aanval" te registreren dan indien er een registratie gemaakt wordt gedurende een aantal minuten bij het gesedeerde paard.

Opzet van onderzoek: Een ambulant EEG wordt afgenomen van maximaal 7 gezonde dieren. Electrodes worden op het hoofd geplakt om de elektrische activiteit van de hersenen te meten. De signalen worden op een computer opgeslagen die middels een klein kastje aan een singel om het paard bevestigd is. De signalen worden later geanalyseerd. De paarden worden niet gesedeerd ten tijde van de proef. Als voorbereiding van de proef zullen de EEG signalen verkregen met onze apparatuur vergeleken worden met die zoals beschreven in de literatuur. Hiertoel worden 3 gezonde paarden gesedeerd gemeten.

Titel studie: The effect of C1-inhibitor on neonatal hypoxic-ischemic brain injury and functional outcome

DEC nummer: 2010.I.09.114

Invloed van C1-inhibitor (ontstekingsremmer) op, door zuurstoftekort rond de geboorte veroorzaakte, hersenschade in pasgeborenen

Achtergrond: Hersenschade door zuurstoftekort (HI) rondom de geboorte is de meest voorkomende oorzaak van sterfte en blijvende neurologische schade bij pasgeborenen. Er is nog onvolledig bekend over hoe hersenschade bij zuurstoftekort ontstaat en daarbij zijn de behandelingsmogelijkheden zeer beperkt. Tijdens HI komt er een ontstekingsreactie op gang mede door activatie van complement eiwitten. Complement is nodig voor een goede afweer tegen micro-organismen, maar zorgt door de ontstekingsreactie voor extra weefselschade en celdood. Door complement te remmen (middels C1-inhibitor) kan de celschade verminderd worden en hopelijk ook bij de pasgeborenen zorgen voor een betere prognose en ontwikkeling.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is te onderzoeken wat het effect is van C1-inhibitor (ontstekingsremmer) op HI hersenschade bij pasgeborenen ratten en te bepalen wat de best werkende intraveneuze dosering is. Naast het effect op hersenschade willen de onderzoekers ook kijken of de dieren die behandeld worden met C1-inhibitor beter functioneren (geheugen en motoriek).

Opzet van onderzoek: Het zuurstofgebrek in de hersenen wordt nagebootst in pasgeborenen ratten. De ratten worden hierna behandeld met een van de doseringen C1-inhibitor of met oplosmiddel. Er wordt op 3 tijdstippen gekeken; op 24u na HI wordt gekeken naar het aantal ontstekingscellen en celdood, na 48u wordt de grootte van het infarct beoordeeld, op 15-8 weken worden de motorische vaardigheden beoordeeld middels o.a. een cylindertest (voorpoot gebruik in een cylinder), adhesive removal test (snelheid waarmee ze sticker van voerpoot verwijderen) en geheugen/cognitie gemeten middels novel object recognition test (NORT).

Titel studie: Odour perception in 129P3 mice

DEC nummer: 2010.I.09.115

Geur perceptie in 129P3 muizen

Achtergrond: Mensen met een angststoornis interpreteren onduidelijke (ambigue) stimuli vaker negatief dan positief. In een eerder experiment, waarin de onderzoekers wilden onderzoeken of dit ook het geval is in de mogelijk pathologisch angstige muizenstam 129P3 (ten opzichte van de normaal angstige stam BALB/c), is gevonden dat 129P3 muizen even snel reageren op een positieve en een negatieve geur en de geuren daar tussenin. Om de oorzaak van dit gebrek aan discriminatie tussen de positieve en negatieve geur te vinden, moet uitgesloten worden dat 129P3 muizen wel kunnen ruiken en of ze verschil kunnen maken tussen de geuren die gebruikt zijn in het voorgaande experiment.

Doel/hypothese: Het doel van de proef is om met behulp van een gedragsexperiment te onderzoeken of 129P3 muizen kunnen ruiken en of ze verschil kunnen maken tussen vanille en appel geur welke ook gebruikt zijn in het voorgaande experiment.

Opzet van onderzoek: Mannelijke 129P3 muizen worden geconditioneerd met geuren in de thuiskooi. De muizen hebben keuze tussen 3 bakjes, in één van de bakjes wordt een stukje amandel gelegd. Op 2 bakjes wordt de appel geur of vanille geur gedaan en één bakje blijft neutraal. Het stukje amandel wordt in één van de bakjes met een geur gepresenteerd in 6 trials per dag, gedurende maximaal 5 dagen. Een toename in het aantal trials waarin het goede bakje wordt gekozen geeft aan dat de muis verschil kan maken tussen de geuren.

Voor dit experiment zijn proefdieren nodig omdat levende muizen nodig zijn om te bepalen of ze kunnen ruiken.

Titel studie: Fysiologische diversiteit binnen het ventrale tegmentum in het brein DEC nummer: 2010.I.09.116

Achtergrond: Het ventrale tegmentum (VTA) speelt een belangrijke rol bij de verwerking van beloning (bijv chocolade of nicotine). Lang werd aangenomen dat de 'dopamine cellen' in de VTA allemaal op elkaar lijken en dezelfde functie vervullen. Recent is echter duidelijk geworden dat er diversiteit bestaat binnen de VTA. VTA subgroepen hebben elk een eigen communicatiedoelwit. Een subgroep projecteert naar de amygdala (betrokken bij bijv angst), terwijl een andere subgroep naar de nucleus accumbens projecteert (betrokken bij beloningsverwerking). In de huidige studie willen de onderzoekers kijken naar hoe de verschillende subgroepen in de VTA op hun beurt gereguleerd worden door verschillende boodschapperstoffen.

Doel/hypothese: De onderzoekers verwachten dat de boodschapperstof leptine vooral de VTA hersencellen reguleert die naar de amygdala projecteren. Daarentegen verwachten ze dat de cannabinoiden en opiaten (ook boodschapperstoffen) vooral VTA hersencellen reguleren die naar de nucleus accumbens en frontale hersenen projecteren.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers meten activiteit in VTA cellen in een hersenplakje van muizen en kijken hoe die activiteit verandert zodra een stof wordt toegevoegd. Om specifiek te meten in subgroepen maken ze gebruik van tracerstoffen. Deze stoffen worden ingespoten in een projectiegebied van de VTA (bijv amygdala) en de gekleurde tracerstoffen lopen dan terug naar de VTA. Vervolgens kan er in de VTA onderscheid gemaakt worden tussen cellen die naar de amygdala projecteren (die zijn nu gekleurd) en cellen die dat niet doen. Een dergelijke studie, waarbij het nodig is dat de anatomie en de fysiologie van de VTA gewaarborgd zijn, kan alleen in een diermodel worden uitgevoerd.

Titel studie: MRI van leukocyt infiltratie na beroerte DEC nummer: 2010.I.09.117

Imaging van ontstekingscellen in de hersenen na een beroerte

Achtergrond: Na afloop van een beroerte ontstaat een ontstekingsreactie. In deze studie wordt bekeken wanneer, en in welke mate, een bepaald type ontstekingscel de hersenen in migreert, en hoe dit verband houdt met het resulterende infarct alsmede het herstel hiervan.

Doel/hypothese: De hypothese is dat een grote hoeveelheid infiltrerende ontstekingscellen in de hersenen het resulterende infarct zal vergroten, en het herstel hiervan zal vertragen.

Opzet van onderzoek: Muizen zullen voorafgaand aan de beroerte een intraveneuze injectie met MRI contrastmiddel toegediend krijgen. Deze contrastmiddelen zullen zich ophopen in ontstekingscellen in de milt. Vervolgens zullen op verschillende tijdstippen na inductie van een herseninfarct MRI beelden opgenomen worden om de accumulatie van ontstekingscellen te monitoren.

Titel studie: Opzetten en valideren van het valproïnezuur muizenmodel voor autisme DEC nummer: 2010.I.09.118

Achtergrond: Autismen wordt gekarakteriseerd door afwijkend sociaal gedrag, verstoorde communicatie en specifieke en herhaalde stereotype gedragingen. Hoe autisme ontstaat is grotendeels onbekend, hoewel wordt aangenomen dat het een gevolg is van een combinatie tussen genetisch aanleg en omgevingsfactoren. Zo wordt beweerd dat de immunologische status van het kind, met name in de darm, een van deze omgevingsfactoren is. Inderdaad ondervindt ongeveer 30% van de autistische patiënten darmproblemen en ouders beweren dat bepaalde diëten het gedrag van hun autistische kind

verbeteren. In een op valproïnezuur gebaseerd muizenmodel voor autisme willen de onderzoekers deze immunologische status onderzoeken. Hierbij wordt bij zwangere moeders valproïnezuur toegediend. Dit leidt tot afwijkend sociaal gedrag bij de nakomelingen, dat in de literatuur geassocieerd wordt met autisme.

Doel/hypothese: Primair doel: Opzetten van het valproïnezuur muizenmodel voor autisme. Secundair doel: bepaling van de darmfunctie in dit model.

Opzet van onderzoek: In dit eerste experiment willen de onderzoekers de juiste concentratie valproïnezuur bepalen, die zorgt voor afwijkend sociaal gedrag in de nakomelingen van C3H/HeOJ muizen, maar geen verhoogde uitval van zwangerschappen veroorzaakt. De onderzoekers willen in dit experiment 600 mg/kg VPA testen, omdat deze waarschijnlijk de juiste concentratie zal zijn. Wanneer 600 mg/kg een te hoge of te lage concentratie blijkt te zijn, willen ze daarna een herhaalde aanvraag doen met een lagere of hogere concentratie VPA. Om de muizen optimaal te benutten, worden na opoffering van de muizen zoveel mogelijk organen gebruikt voor verder onderzoek.

Vergadering 13 oktober 2010

Titel studie: Het maken van GGO ten behoeve van regulatie van lymfocyten; studies door transgenese van relevante moleculen voor de antigeen specifieke herkenning. Constructnaam: pTcRalpha en pTcRbeta (GGO)
DEC nummer: 2010.I.10.119

“Heat shock” eiwitten spelen een belangrijke rol in reuma. In deze studie worden afweercellen (regulatoire T cellen) die deze eiwitten herkennen, onderzocht. Wanneer deze afweercellen de heat shock eiwitten zien, helpen zij de ziekte onder controle te krijgen in dit muis model.

Om de rol van HSP-specifieke cellen te onderzoeken is het wenselijk gebruik te maken van een transgene muis die T cellen bezit met specificiteit voor HSP. Omdat grote hoeveelheden van deze HSP-specifieke cellen uit deze transgene muis geïsoleerd kunnen worden, betekent dit een reductie van het aantal proefdieren vergeleken met het gebruik van wildtype dieren (deze bezitten van nature slechts enkele HSP-specifieke cellen). Daarnaast kan met het gebruik van deze transgene muis de onderzoeksvraag specifiek beantwoord worden.

Titel studie: Effecten van chromosoomsubstitutie op de SIH: de rol van chromosoom 10 in benzodiazepinegevoeligheid
DEC nummer: 2010.I.10.220

Achtergrond: Stress en de gevoeligheid voor geneesmiddelen is bij mensen heel variabel. Deze studie kijkt naar de stressrespons door de lichaamstemperatuur te meten. Bij stress gaat de lichaamstemperatuur omhoog. De onderzoekers gebruiken in deze studie verschillende stammen waarbij 1 van de chromosomen van een muis (stam A) vervangen is door die van een andere stam (stam B). Zo kan de invloed van 1 chromosoom, in dit geval chromosoom 10, op stress en geneesmiddelgevoeligheid worden getest.

Doel/hypothese: Onderzoeken of de stressreactie en de gevoeligheid van angstremmende medicatie samenhangt met genetische veranderingen (chromosoomsubstitutie op chromosoom 10) door het meten van stress en de effecten van geneesmiddelen in muizen

Opzet van onderzoek: Deze studie kijkt naar stressrespons door de lichaamstemperatuur te meten. De onderzoekers gebruiken in deze studie naar aanleiding van eerder resultaten een stam waarbij chromosoom 10 van een muis (stam A) vervangen is door die van een andere stam (stam B). Hierdoor kan er gekeken worden naar de effecten die chromosoom 10 heeft op de stressreactie en de gevoeligheid voor angstremmende geneesmiddelen. Dit kan leiden tot meer informatie over de genetische basis van de stressreactie en het ontstaan van angststoornissen.

Titel studie: Functional analysis of potential human anorexia and schizophrenia candidate gene NTRK3 in KO mice
DEC nummer: 2010.I.10.221

Testen van NTRK3 gen functies in relatie tot gedragsendofenotypes van schizofrenie en anorexia nervosa.

Achtergrond: Schizofrenie en anorexia zijn erfelijke psychiatrische aandoeningen die bij 1-2% van de bevolking voorkomen. De oorzaak en het mechanisme achter deze ziekten zijn nog grotendeels onbekend waardoor ook de behandelings-

mogelijkheden beperkt zijn. Meer inzicht in zowel de genetische alsmede daardoor ook de neurologische ontstaanswijze van schizofrenie en anorexia zal niet alleen aan het fundamentele begrip maar uiteindelijk ook aan de ontwikkeling van betere therapieën bijdragen.

Doel/hypothese: Onderzoeken of het gen NTRK3 betrokken is bij het ontstaan van belangrijke gedragsmatige kenmerken die betrekking hebben op schizofrenie en anorexia bij de mens door gebruik te maken van een muismodel. Hierbij zijn de onderzoekers specifiek geïnteresseerd in het werkgeheugen en de ontwikkeling van hyperactief gedrag.

Opzet van onderzoek: Voor het testen van gedragsmatige fenotypes is het niet mogelijk alternatieven voor proefdieren te vinden. Muizen waarbij het gen NTRK3 uitgeschakeld is en een controle groep zullen in een viertal gedragstesten geanalyseerd worden: 1) thuishoof observatie 2) Open Veld test: om activiteit, angst en stereotypisch gedrag te meten. 3) Test voor het meten van werkgeheugen 4) Anorexia gerelateerde activiteit.

Titel studie: Nicotine gevoeligheid van Neurexine 1 deficiënte muizen

DEC nummer: 2010.I.10.222

Nicotine gevoeligheid van neurexine 1 deficiënte muizen

Achtergrond: Er bestaat een sterke relatie tussen roken en schizofrenie en recent zijn er genetische variaties in dezelfde genen gevonden die bijdragen aan de gevoeligheid voor schizofrenie en voor nicotine gebruik. Om die reden is het belangrijk om beter te begrijpen wat de relatie is tussen genetische variatie in deze genen, nicotine gebruik, en de ontwikkeling van verstoord gedrag, zoals dit wordt gezien in schizofrenie. Recent is er een relatie gevonden bij mensen tussen mutaties in het neurexine 1 gen en nicotine gebruik. De relatie tussen dit gen en de gevoeligheid voor schizofrenie en nicotinegebruik wordt in deze studie nader onderzocht in een muismodel.

Doel/hypothese: Functioneel testen of het neurexine 1 gen bijdraagt aan nicotine gevoeligheid.

Opzet van onderzoek: In deze studie worden muizen getoetst op hun acute en subchronische gevoeligheid voor nicotine. Daarvoor wordt de activiteit van controle muizen en muizen met een genetische variatie in het neurexine 1 gen in een open veld vergeleken na een acute injectie van nicotine.

Titel studie: Bepaling van neurologische, immunologische en gedragsveranderingen in het caseïne-geïnduceerde koemelkallergisch muizenmodel.

DEC nummer: 2010.I.10.223

Bepaling van neurologische, immunologische en gedragsveranderingen in het koemelkallergisch muizenmodel

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 genetisch aanleg en omgevingsfactoren. Ongeveer 30% van de autistische patiënten ondervindt darmproblemen. Een caseïne-vrij dieet (caseïne is een koemelkeiwit) 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: 1: Bepaling van neurologische, immunologische en gedragsveranderingen in caseïne-geïnduceerde koemelkallergische muizen, mogelijk gerelateerd aan autisme.

2: Genereren van serum met hoge concentraties wei- en caseïne- specifieke antilichamen, dat wordt gebruikt als referentieserum in alle antilichaambepalingen van koemelkallergische proeven in het laboratorium van deze onderzoeksgroep.

Opzet van onderzoek: Naar aanleiding van de neurologische en gedragsverschillen die de onderzoekers hebben gevonden in het wei-geïnduceerde muizenmodel, willen ze in dit experiment onderzoeken of caseïne-geïnduceerde koemel-

kallergische muizen dezelfde veranderingen tot uiting brengen. Net zoals in het vorig experiment, willen de onderzoekers sociale interactie testen. Daarnaast willen ze in serum, brein en darm onderzoeken of er veranderingen zijn in de aanwezigheid van specifieke neurologische en immunologische markers.

Titel studie: Prepulse inhibitie en CRF: interactie met glutamaat, GABA en dopamine
DEC nummer: 2010.I.10.224, was 2010.I.04.062

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

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. De onderzoekers kijken in deze vervolgstudie naar interacties met andere boodschapperstoffen, GABA en glutamaat.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers maken gebruik van muizen die overmatig veel CRF in het brein hebben. Gemeen 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: De invloed van corticosteron op decision-making in mannelijke Wistar-ratten, bepaling plasma-waardes ten tijde van de gedragstest
DEC nummer: 2010.I.10.225, was 2010.I.05.071

De relatie tussen keuzegedrag en stress

Achtergrond: Een cruciaal fenomeen in het dagelijks functioneren is het kunnen maken van efficiënte keuzes die uiteindelijk een positief resultaat opleveren. Uit experimenten met een taak waarin dit gesimuleerd wordt, blijkt dat mannen en vrouwen verschillen in prestatie: vrouwen lijken langer te exploreren terwijl mannen doelgerichter te werk gaan. Verschillen in de activering van neuronale structuren ligt aan dit genderverschil ten grondslag, welke tevens stress afhankelijk zijn. In de moderne maatschappij moeten continue keuzes onder stress worden gemaakt. Het is daarom belangrijk om inzicht te verkrijgen in de manier waarop stress keuzegedrag verschillend in mannen en vrouwen wordt beïnvloed.

Doel/hypothese: Om de relatie stress, keuzegedrag en man-vrouw verschillen nader te onderzoeken richt dit project zich op onderzoek aan ratten in een diermodel van de betreffende keuzetaak. Het is al eerder gebleken dat in mensen en ratten dezelfde hersenstructuren actief zijn bij het maken van keuzes.

Opzet van onderzoek: Ratten worden getest in een taak waarin hun keuzes een uiteindelijke winst- of verlies situatie opleveren (aantal verdiende suikerpellets). Om de invloed van stress op dit keuzegedrag te kunnen bestuderen krijgen ratten corticosterone ("stresshormoon") toegediend. Hoewel het onderzoek parallel loopt aan studies in mensen, zijn ratten nodig om de neuronale regulering beter te kunnen bestuderen.

Titel studie: Bepalen of hypoxisch-ischemische hersenschade in de neonatale muis de cognitieve capaciteit significant beperkt
DEC nummer: 2010.I.10.226, was 2007.I.09.106/vervolg 5

Bepalen of hypoxisch- ischemische hersenschade in de neonatale muis de cognitieve capaciteit significant beperkt

Achtergrond: Hypoxisch-ischemische hersenschade (HI) is een van de meest voorkomende oorzaken van sterfte of blijvende neurologische aandoeningen bij vroeg geboren kinderen. De incidentie is 3-9 per 1000 levend geboren baby's. Zowel motor- als cognitieve functie zijn verminderd in de neonaat met hypoxisch-ischemische hersenschade. Andere lange termijn problemen die kunnen optreden zijn onder andere epilepsie en gedragsproblemen. De mechanismen betrokken bij HI hersenschade zijn slechts gedeeltelijk bekend en de therapeutische mogelijkheden zijn erg beperkt waardoor er enorme gevolgen zijn voor deze kinderen en hun familie.

Doel/hypothese: Bepalen of hersenschade in de neonatale muis de cognitieve capaciteit significant beperkt.

Opzet van onderzoek: De muizen met en zonder hersenschade gaan de gedragtest op 21 en 28 dagen na HI doen. 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: Vaststellen van effect van twee nieuwe farmaconklassen op verschillende vormen van angst gemeten in verschillende species
DEC nummer: 2010.I.10.227

Onderzoek naar een nieuw type angstremmers met behulp van verschillende angsttesten

Achtergrond: Lang niet alle patiënten met een angststoornis kunnen afdoende behandeld worden met psychotherapie of met de bestaande geneesmiddelen. De bestaande geneesmiddelen werken bijna allemaal op dezelfde twee hersensystemen. Uit onderzoek weten de onderzoekers dat er bij het ontstaan van angst ook andere hersensystemen betrokken zijn. Er zijn nu farmaca beschikbaar die aangrijpen op andere hersensystemen.

Doel/hypothese: In dit onderzoek gaan de onderzoekers vaststellen of deze nieuwe farmaca angst kunnen verminderen. Ook zullen ze meten of deze farmaca het effect van bestaande angstremmers kunnen vergroten.

Opzet van onderzoek: Voordat nieuwe geneesmiddelen bij mensen kunnen worden getest, moet eerst een gunstig effect zijn aangetoond in proefdieren. In deze studie zullen de onderzoekers vaststellen in hoeverre deze nieuwe farmaca verschillende vormen van angst kunnen verminderen. Voor elk type angst wordt een andere diersoort gebruikt, te weten muizen, ratten en cavia's.

Titel studie: Characterization of developmental alterations in white matter and gray matter connectivity
DEC nummer: 2010.I.10.228

Karakteriseren van veranderingen in hersennetwerken door groei en veroudering

Achtergrond: Normaal functioneren van de hersenen wordt ondersteund door de samenwerking tussen de verschillende onderdelen. Als gevolg van groei, tijdens de puberteit en zelfs wanneer men volwassen is, treden er voortdurend veranderingen op in de verbindingen tussen de gebieden en de manier waarop zij samenwerken. Vele neurologische en psychiatrische stoornissen, waaronder schizofrenie, ADHD, Alzheimer en ADHD, zijn mogelijk het gevolg van een verstoring in de samenwerking tussen hersengebieden. Er is echter nog weinig bekend over hoe gedurende normale ontwikkeling de samenstelling en functie van hersennetwerken verandert en wat het gevolg van die veranderingen is voor het functioneren.

Doel/hypothese: Het karakteriseren van veranderingen in connectiviteit op het niveau van de witte stof (verbindingen) en grijze stof (neuronen) als gevolg van normale hersenontwikkeling in de rat gedurende adolescentie en volwassenheid, met behulp van MRI.

Opzet van onderzoek: In dit onderzoek wordt de rat als diermodel gebruikt. Inzicht in de ontwikkeling van de hersenen van de rat draagt bij aan de interpretatie van veel ander hersenonderzoek in dit diermodel, en is van belang voor de vertaling naar de mens. De rat wordt in relatief korte tijd van jong tot op oude leeftijd met speciale hoogwaardige MRI-scanners gevolgd. Hierdoor is het mogelijk de ontwikkeling binnen het individu in kaart te brengen.

Titel studie: Dose range finding van de dopamine-antagonist haloperidol bij Grijze roodstaart papegaaien (*Psittacus erithacus*)

DEC nummer: 2010.I.10.229

Onderzoek ter bepaling van de dosering van haloperidol (een dopamine antagonist) bij grijze roodstaart papegaaien

Achtergrond: In het kader van welzijsonderzoek naar verenplukken bij papegaaien wordt aandacht besteed aan diverse factoren die van invloed zijn op verenplukken, alsmede methoden om plukken te voorkomen of behandelen. Haloperidol is een medicijn dat hierbij bruikbaar kan zijn. De effectiviteit van haloperidol is enkel gebaseerd op case reports. Om het middel veilig en juist te kunnen toepassen is het belangrijk om de juiste dosering te bepalen, d.w.z. de dosering waarbij wel effectiviteit optreedt en de kans op ongewenste bijwerkingen zo klein mogelijk is. Als volgende stap kan het effect en nut van deze stof bij verenplukkende papegaaien worden vastgesteld.

Doel/hypothese: Het bepalen van de (maximale) dosering van haloperidol, een dopamine antagonist (een medicijn dat op de hersenen werkt, en gedrag en psychisch welbevinden beïnvloedt), dat gegeven kan worden aan grijze roodstaart papegaaien, zonder dat daar ongewenste bijwerkingen optreden. Met behulp van deze gegevens kan vastgesteld worden wat een veilige dosering van haloperidol is voor grijze roodstaart papegaaien.

Opzet van onderzoek: Aan een vijftal gezonde grijze roodstaart papegaaien wordt gedurende vier weken een dosering haloperidol in de bek toegediend. De doseringen die worden toegediend zijn per papegaai verschillend: 0.05, 0.20, 0.40, 0.60, en 0.80 mg/kg/dag. De zesde papegaai krijgt een placebo. De papegaaien worden gedurende een periode van 5 weken (tijdens de vier weken toediening en één week voorafgaand daaraan) geobserveerd. De geobserveerde onderdelen zijn: het gedrag gedurende de dag, het gedrag na blootstelling aan een stimulus (geluid) en de reactie op een foeragepuzzel. Daarnaast worden de dieren dagelijks gewogen, klinisch onderzocht, en wordt tevens gelet op het optreden van eventuele bijwerkingen.

Titel studie: Het belang van slaap voor geheugen onderzocht in jonge zebra-vinken

DEC nummer: 2010.I.10.230

Achtergrond: Zangvogels leren hun liedje van een volwassen mannetje (een tutor). Werk in het laboratorium heeft een hersengebied aangetoond dat belangrijk is voor het geheugen van het liedje (analoog aan het gebied van Wernicke, een taalgebied bij mensen). Echter, dit onderzoek is uitgevoerd bij volwassen dieren die hun liedje reeds hebben geleerd. In dit onderzoek willen de onderzoekers de activiteit van de hersenen onderzoeken bij jonge zebra-vinken, die nog bezig zijn met het leren van het liedje van hun tutor. Omdat ontdekt is dat slaap een belangrijke rol speelt bij zang leren, zullen de onderzoekers de hersenactiviteit tijdens de slaap meten. Dit zal kennis opleveren over hoe het brein informatie verwerkt en opslaat.

Doel/hypothese: Het doel is de functie aantonen van een hersengebied (CMM) voor het ontwikkelen van zanggeheugen tijdens de slaap. De onderzoekers verwachten dat jonge zebra-vinken die het liedje aan het leren zijn een hogere activiteit in dat gebied vertonen tijdens de slaap dan dieren die het liedje al onthouden hebben.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers laten jonge vogels het liedje van hun tutor leren. Vervolgens meten ze de hersenactiviteit tijdens de slaap. Dit zal informatie geven over hoe het zanggeheugen bij vogels werkt. Dit is ook belangrijk voor mensen, omdat het informatief is voor zowel geheugenprocessen als taal leren. Deze informatie kan worden toegepast bij ziektes en afwijkingen waarbij problemen ontstaan met het geheugen (de ziekte van Alzheimer bijvoorbeeld) of taal. Het leert ook welke factoren belangrijk zijn voor het ontwikkelen van taal bij kinderen.

Titel studie: Neurobiologie van sociale beloning en motivatie DEC nummer: 2010.I.10.231

Hoe komt sociaal gedrag tot stand in de hersenen?

Achtergrond: Er is een aantal gedragingen, die door mens en dier als prettig wordt ervaren en die belangrijk is 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 onderzoek: 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 sociaal gedrag is het essentieel om intacte dieren te gebruiken.

Titel studie: Het longitudinaal karakteriseren van het metabolisme van HDL deeltjes en hun herstellende werking na een ischemische beroerte met behulp van doelgerichte MRI contrastmiddelen DEC nummer: 2010.I.10.232

Het karakteriseren van het metabolisme van HDL deeltjes (het 'goede cholesterol') en hun herstellende werking na een herseninfarct met behulp van HDL-lijkende MRI contrastmiddelen

Achtergrond: Beschermende effecten van HDL op een beroerte zijn gerapporteerd in humane en in dierexperimentele studies, maar pas recentelijk werd een artikel gepubliceerd dat het injecteren van HDL na een herseninfarct ook een herstellend effect laat zien. Het lijkt alsof de HDL deeltjes effect hebben op het ontstekingsproces dat plaatsvindt na een herseninfarct. Echter, deze studie kijkt alleen naar het effect van HDL tot 24 uur na de beroerte. Wat daarna gebeurt, is onbekend. MRI is een goede methode om in de tijd het herstellende effect van de injectie van HDL na een beroerte te bepalen. Ook kunnen de onderzoekers met een HDL-lijkend MRI contrastmiddel het metabolisme volgen.

Doel/hypothese: Het karakteriseren van het metabolisme van HDL deeltjes (het 'goede cholesterol') en hun herstellende werking na een herseninfarct met behulp van HDL-lijkende MRI contrastmiddelen. Meer inzicht in het metabolisme en de werking van HDL kan mogelijk bijdragen aan het ontwikkelen en/of optimaliseren van therapeutische strategieën ter bevordering van het herstel na een hersenberoerte.

Opzet van onderzoek: Het beroertemodel is een zeer ingewikkeld ziektemodel wat tot op heden alleen nog maar bestudeerd kan worden in diermodellen. De onderzoekers induceren een herseninfarct in muizen en meten het acute infarctvolume met behulp van MRI. Dan injecteren ze vervolgens in de MRI scanner fysiologisch zout, natief HDL, controle contrastmiddel of HDL-lijkend contrastmiddel. Daarna wordt het effect bekeken in de tijd (mbv MRI) en bij de contrastmiddelen wordt ook de locatie in de hersenen in de tijd bepaald. Voor het metabolisme zullen de onderzoekers ook op verschillende tijdstippen de locatie van het HDL-lijkend deeltje achterhalen door verschillende organen en bloed te analyseren.

Titel studie: Effects of corticosterone on electrical activity in neurons of the prefrontal cortex
DEC nummer: 2010.I.11.235

Effecten van corticosteron op de communicatie tussen hersencellen in de prefrontale cortex

Achtergrond: Emotionele stress heeft een grote invloed op het functioneren van het brein. Een erg belangrijk stresshormoon is cortisol, dat via het bloed de hersenen binnengaat om daar emotionele en cognitieve functies te beïnvloeden. Acute blootstelling van het brein aan cortisol verbetert relatief simpele cognitieve functies, terwijl het complexe functies verslechtert, terwijl langdurige blootstelling aan cortisol schadelijk lijkt te zijn voor alle hersenfuncties. De frontale hersenen zijn erg belangrijk in de controle over de stressreactie, emotie en cognitie. In deze studie bepalen de onderzoekers aan de hand van een diemodel hoe de communicatie tussen hersencellen in de frontale hersenen wordt beïnvloed door cortisol

Doel/hypothese: Met dit onderzoek testen de onderzoekers de hypothese dat corticosteron de communicatie tussen hersencellen in de frontale hersenen beïnvloedt.

Opzet van onderzoek: 1) Muizen worden gedecapiteerd en hun brein wordt snel verwijderd en in een koude zoutoplossing geplaatst om het in leven te houden. 2) Het brein wordt in dunne plakjes gesneden. 3) De hersenplakjes worden één-voor-één in de meetopstelling gelegd. Daarin worden cellen in de frontale hersenen aangeprikt met een elektrode om de elektrische activiteit van de cel te meten. 4) Na een meting van de baseline activiteit van de cel, wordt corticosteron over het hersenplakje heen gewassen en gemeten hoe dit de elektrische activiteit van de cel verandert.

Titel studie: Neuro-ontwikkelingsstudie d.m.v. in utero electroporatie en ex vivo technieken.
DEC nummer: 2007.I.04.064

Pathofysiologie van het zenuwstelsel

Achtergrond: In deze studie wordt de ontwikkeling en functie van neuronale systemen onderzocht. 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 voortkomend uit het onderzoek is nodig als startpunt om in de toekomst oorzakelijke therapie, in plaats van symptoombestrijding, toe te passen in de behandeling van hersenziekten. Het hier beschreven onderzoek wordt uitgevoerd in de muis. Doel/hypothese: Het achterhalen van de moleculaire codes (genen) die betrokken zijn bij de aanleg en het onderhoud van neuronen in bepaalde hersengebieden.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers bekijken de functie van genen die een belangrijke rol spelen tijdens de ontwikkeling van bepaalde hersengebieden. 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 deze gebieden zijn in vivo experimenten noodzakelijk. In deze complexe processen spelen door deze onderzoeksgroep geïdentificeerde genen (Pitx3 en FoxO's) een belangrijke rol. Het is uiteindelijk de bedoeling om de moleculaire functie van deze genen te ontrafelen. De in utero/ex vivo techniek uitgevoerd in de muis is hierbij van groot belang.

Titel studie: Effect van stress op de plasticiteit van de amygdala DEC nummer: 2010.I.11.236

Effect van stress op hersenstructuren die een rol spelen bij leer- en geheugenprocessen

Achtergrond: Stressgerelateerde aandoeningen zijn een belangrijke risicofactor voor psychiatrische aandoeningen als depressie, angststoornissen en posttraumatische stress syndroom. De onderzoekers zijn geïnteresseerd in de vraag hoe stressvolle situaties en de daarmee gepaard gaande hormonale veranderingen de communicatie tussen hersencellen beïnvloeden. De verwachting is dat dit onderzoek op termijn een bijdrage kan leveren aan de volksgezondheid. Dit onderzoek heeft zich tot dusver gericht op de effecten die acute stressvolle situaties en het hormoon corticosteron (dat vrijkomt na stressvolle situaties) hebben op cellen in de hersenen.

Doel/hypothese: Deze experimenten zullen belangrijke informatie geven over de invloed van stresshormonen op hersencellen en derhalve bijdragen aan het ontwikkelen van therapeutische middelen voor het behandelen van stressgerelateerde aandoeningen van de amygdala, zoals angststoornissen en het posttraumatisch stress syndroom.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers willen activiteit bestuderen in hersenweefsel van de muis waarin het neuronale circuit intact is. Dit vereist een normaal ontwikkeld synaptisch systeem. Dit is bovendien een zeer complex systeem dat niet met cellijnen nagebootst kan worden. Synaptische transmissie verandert gedurende embryonale ontwikkeling en daardoor is het gebruik van gekweekte (primaire) cellen en cellijnen niet mogelijk. Verder zijn er geen goede vervangende methoden aanwezig.

Titel studie: Sociale ontwikkeling tijdens adolescentie in relatie tot sociale en cognitieve vaardigheden tijdens volwassenheid DEC nummer: 2010.I.11.237

Achtergrond: Sociaal gedrag tijdens de adolescentie, met name in de vorm van sociaal spel, is van groot belang is voor de sociale en cognitieve ontwikkeling van het individu. Uit dierexperimentele studies is gebleken dat speldeprivatie, m.a.w. geïsoleerde huisvesting tijdens de periode dat sociaal spelgedrag het meest voorkomt (adolescentie), leidt tot langdurige gedragsafwijkingen binnen het sociale domein.

Doel/hypothese: Opheldering geven over de neurale en gedragsmechanismen die ten grondslag liggen aan de relatie tussen sociale opgroeiomstandigheden en sociale en cognitieve vaardigheden tijdens volwassenheid.

Opzet van onderzoek: In dit project zal onderzocht worden hoe variatie in sociale opgroeiomstandigheden van ratten tijdens de adolescentie invloed heeft op sociale en cognitieve vaardigheden tijdens volwassenheid, en welke neurale mechanismen hierbij betrokken zijn. De inzet van proefdieren voor dit onderzoek is noodzakelijk om de effecten van een verstoorde sociale ontwikkeling te onderzoeken en welke processen in de hersenen hierbij betrokken zijn.

Titel studie: Adenosine deaminase en genetische gevoeligheid voor alcoholconsumptie DEC nummer: 2010.I.11.238

Adenosine en genetische gevoeligheid voor alcohol

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 genetische factoren in belangrijke mate bepalend zijn voor individuele variatie in het risico op alcoholverslaving, dat gekenmerkt wordt door verlies van controle over alcoholgebruik. Recent onderzoek heeft een kandidaatgen aangewezen waarvan de onderzoekers vermoeden dat het bepalend is voor de genetische gevoeligheid voor alcoholverslaving. In deze studie wordt de rol van dit gen - adenosine deaminase - onderzocht voor zijn bijdrage aan genetische gevoeligheid voor alcoholverslaving.

Doel/hypothese: De hypothese is dat een specifiek gen op chromosoom 2 bepalend is voor de genetische verschillen in alcoholconsumptie tussen 2 muizenstammen. Het doel van deze studie is de rol van dit gen in de gevoeligheid voor alcoholconsumptie in deze 2 muizenstammen nader te onderzoeken.

Opzet van onderzoek: Muizen die afkomstig zijn van 2 genetisch verschillende stammen worden behandeld met een stof die de activiteit van dit bewuste gen remt (adenosine deaminase remmer) en getest op alcoholconsumptie om de bijdrage van dit gen aan de verschillen in alcoholconsumptie tussen deze 2 stammen nader te onderzoeken.

Titel studie: Neurobiologie van geheugen voor sociale beloning

DEC nummer: 2010.I.11.239

Hoe komen sociale beloning en motivatie tot stand in de hersenen?

Achtergrond: Er is een aantal gedragingen, die door mens en dier als prettig wordt ervaren en die belangrijk is 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 en hoe geheugen van sociaal gedrag gevormd wordt. Dit is opmerkelijk, aangezien sociaal gedrag verstoord is bij een groot aantal psychiatrische stoornissen, zoals autisme, schizofrenie en depressie.

Doel/hypothese: Dit onderzoek wil ophelderen via welke hersensystemen sociale beloning en sociale motivatie bij ratten tot stand komen en hoe geheugen voor sociale beloning bij ratten tot stand komt.

Opzet van onderzoek: Bij dit onderzoek zal bekeken worden hoe geheugen voor sociale beloning bij ratten te beïnvloeden is met geneesmiddelen. Om precies te zijn zal er gekeken worden naar positieve emoties die samenhangen met sociaal gedrag en met de motivatie voor sociaal gedrag. Voor onderzoek naar complex gedrag is het essentieel om intacte dieren te gebruiken.

Titel studie: Tijdsbepaling van sickness behavior en cytokine–profile na LPS–geïnduceerde anhedonie

DEC nummer: 2010.I.11.240

Tijdsbepaling van gedragsverandering bij ziekte (sickness behavior) en cytokine profilering in de hersenen bij verlies van plezier (anhedonie) na LPS toediening.

Achtergrond: Recent onderzoek heeft aangewezen dat tot 72 uur na het induceren van ziekte in ratten (d.m.v. LPS toediening) de dieren een verlies van plezier vertonen. Dit verlies van plezier werd bepaald met behulp van intracraniale zelf stimulatie (ICSS). Om te achterhalen wat het mechanisme is waardoor deze dieren een verlies van plezier tonen, zal er worden gekeken naar de expressie van cytokines (signaleringsmoleculen die een rol spelen in het immuunsysteem) in de hersenen. Veranderingen in cytokine profielen op een tijdstip waarop sickness behaviour geen rol speelt, kan dan duiden op een relatie met anhedonie.

Doel/hypothese: De vraag is of er een verandering in cytokine expressie is tijdens anhedonie na het stimuleren van het immuunsysteem. Om te kunnen zeggen dat de verandering in cytokine expressie met anhedonie samenhangt, moet er ook gekeken worden tot welk tijdstip sickness behaviour (gedragsverandering bij ziekte) een rol speelt; dit wordt gedaan met behulp van een open veld test waarbij beweging wordt gemeten.

Opzet van onderzoek: Om uit te zoeken of er een verandering is in de cytokine expressie in de hersenen bij anhedonie (verlies van plezier), wordt het immuunsysteem geactiveerd door middel van LPS toediening. Het gedrag wordt in het open veld getest om het tijdstip vast te stellen wanneer er geen sprake meer is van sickness behaviour. De cytokine expressie in bloed en brein wordt op dezelfde tijdstippen vastgesteld. Deze veranderingen in gedrag en cytokines kun-

nen dan in verband worden gebracht met de eerder gevonden effecten op anhedonie (verlies van plezier). Effecten van het immuunsysteem en gedrag kunnen alleen in dieren worden getest, dit kan niet gemeten worden met celkweken of computermodellen.

Titel studie: Magnesium and anxiety in inbred mice: the effect of a magnesium (Mg)-deficient diet on anxiety-related behaviors

DEC nummer: 2010.I.11.241 (was 0408.1201)

Magnesium en angst bij inteeltstammen van de muis: de invloed van een magnesium (Mg)-deficiënt voer op gedrag dat in relatie gebracht wordt met angst bij muizen

Achtergrond: Onderzoek met proefdieren suggereert dat magnesium (Mg) een angstremmende werking heeft. Zo is beschreven dat toediening van Mg via de buikholte van muizen het angstgedrag vermindert en gelijktijdig de serum Mg spiegel verhoogt. Mg tekort bij muizen resulteert in een verlaging van de bloedplasma Mg spiegel en een toename van angstgedrag. Zelf hebben de onderzoekers gevonden dat bij muizen de bloedplasma en hersenen Mg spiegels gecorreleerd zijn aan verschillende angst-gerelateerde parameters.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen nagaan of het Mg-ion een rol speelt bij angst. De hypothese is dat Mg-deficiëntie bij muizen een verlaging van de bloedplasma, rode bloedcel en hersen Mg spiegels geeft en tevens het angst-gerelateerde gedrag in 3 verschillende gedragstesten verhoogt.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers zullen angst-gerelateerd gedrag aan de hand van 3 gedragstesten in controle en Mg-deficiënte muizen van 4 inteeltstammen meten.

Maatschappelijk belang: Het maatschappelijk belang van het project is het potentieel preventieve en therapeutische effect van Mg op angstgerelateerde aandoeningen bij mens en veterinair relevante zoogdiersoorten. Bijwerkingen van de huidige angstdempende geneesmiddelen maken deze middelen minder gebruikersvriendelijk. Mg daarentegen is dat wel, omdat het als voedingssupplement toegediend kan worden. Het testen van 4 inteeltstammen biedt bovendien de mogelijkheid om uitspraken te doen over de invloed van de genetische achtergrond op de relatie Mg-angstgedrag.

Titel studie: De rol van perifere macrofagen in IL-1beta geïnduceerde hyperalgesie

DEC nummer: 2010.I.11.242 (was 2007.I.09.108)

De rol van perifere macrofagen in IL-1beta geïnduceerde hyperalgesie

Achtergrond: Chronische pijn die blijft bestaan nadat mensen hersteld zijn van een ontsteking is een belangrijk klinisch probleem. De onderzoekers hebben een model ontwikkeld waarin muizen langdurig gevoelig blijven voor pijn nadat de ontsteking verdwenen is. In deze studie wordt onderzocht of infiltrerende macrofagen belangrijk zijn voor het voorkomen van chronische pijn.

Doel/hypothese: Doel van deze studie is na te gaan of infiltrerende perifere macrofagen in het ruggenmerg belangrijk zijn voor het voorkomen van chronische hyperalgesie.

Opzet van onderzoek: Speciale knock-out muizen hebben een laag niveau van eiwit GRK2 in macrofagen /microglia. Deze muizen krijgen chronische pijn na een ontsteking in de poot terwijl normale muizen na 1 dag weer normaal zijn. In deze studie wordt onderzocht welke cellen precies verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van chronische pijn. Ze zullen bepaalde cellen weghalen of juist toedienen en de gevolgen hiervan voor het verloop van de pijn de respons onderzoeken.

Titel studie: Genetics of hyperactivity behavior in an animal model of anorexia nervosa
DEC nummer: 2010.I.11.243 (was 2010.I.01.015)

De genetica van hyperactief gedrag in een diemodel van anorexia nervosa.

Achtergrond: Eetstoornissen zijn complexe psychiatrische aandoeningen. Patiënten die aan deze stoornissen lijden vertonen allerlei gedragseigenschappen, zoals verhoogde angst, hyperactief en obsessief-compulsief gedrag en veranderde eetlust. Deze eigenschappen komen ook voor bij 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 het is onbekend welke genen hierbij een rol spelen.

Doel/hypothese: Het neurobiologische mechanisme van hyperactief gedrag bij anorexia nervosa ontrafelen

Opzet van onderzoek: Door middel van een genetische studie bij muizen, in een diemodel van anorexia nervosa, worden delen van het genoom geïdentificeerd die een rol spelen bij deze pathofysiologische processen.

Titel studie: Effect van inactivatie van de orbitale frontale cortex in de muis op compulsief gedrag
DEC nummer: 2010.I.11.244

Onderzoek naar de rol van bepaalde hersengebieden in Obsessive Compulsive Disorder (OCD).

Achtergrond: OCD is een psychiatrische aandoening die bij 2 - 3% van de bevolking voorkomt. OCD patiënten hebben terugkerende ongepaste obsessies en daarnaast voeren ze herhaalde handelingen (rituelen) uit. De rituelen kunnen zo excessief uitgevoerd worden dat het dagelijks leven hieronder lijdt. Het is belangrijk om onderzoek te doen naar onderliggende mechanismen van OCD en mogelijk een bijdrage te kunnen leveren aan de ontwikkeling van nieuwe therapieën.

Doel/hypothese: In deze studie wordt onderzocht of een bepaald hersengebied (orbitale frontale cortex) een rol speelt in het uitvoeren van compulsief gedrag in een gedragsmodel voor OCD.

Opzet van onderzoek: Een deel van de hersenen (orbitale frontale cortex) zal tijdelijk buiten werking worden gesteld (lokale inactivatie). Het effect van deze inactivatie op compulsief gedrag wordt onderzocht. Het compulsieve gedrag van muizen met verschillende genetische achtergronden in een diemodel voor OCD wordt geobserveerd. Deze resultaten worden vergeleken met het gedrag van muizen zonder inactivatie.

Titel studie: The role of GRK2 in hyperalgesic priming
DEC nummer: 2010.I.11.245 (was 2009.I.10.088)

Rol van GRK2 in chronische pijn na herstel van ontstekingen

Achtergrond: Een belangrijk deel van de patiënten met een ontsteking blijft pijn houden nadat de ontsteking genezen is. Deze vorm van chronische pijn is moeilijk te behandelen, vooral omdat niet bekend is welke mechanismen er aan ten grondslag liggen.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is na te gaan wat de bijdrage van het molecuul GRK2 is aan blijvende pijn na ontsteking. De onderzoekers verwachten dat een verlaging van GRK2 in de zenuwcellen die verantwoordelijk zijn voor het doorgeven van pijnprikkels een belangrijke oorzaak is.

Opzet van onderzoek: Muizen krijgen een tweetal milde ontstekingsprikkels in de poot die er voor zorgen dat ze gedurende langere tijd gevoeliger worden voor een onaangename prikkel. Dit is een veelgebruikt modelsysteem om de mechanismen van chronische pijn te onderzoeken. In deze studie wordt nagegaan of in deze situatie veranderingen optreden in de hoeveelheid van GRK2.

Titel studie: Migratie van intranasaal toegediende mesenchymale stamcellen naar het hypoxisch-ischemische beschadigde hersengebied

DEC nummer: 2010.I.11.246

Migratie van via de neus toegediende stamcellen naar het beschadigde hersengebied

Achtergrond: In deze studie worden dieren behandeld met stamcellen op 10 dagen na het ontstaan van hersenschade en daarna wordt onderzocht waar de toegediende cellen in het brein terecht komen en hoe lang het duurt voordat ze in het beschadigd hersengebied bereiken. Dit is van belang om te weten voordat de cellen in de kliniek kunnen worden toegepast.

Doel/hypothese: Bepalen waar en via welke route de via de neus toegediende stamcellen in het beschadigde hersengebied terecht komen.

Opzet van onderzoek: In deze studie willen de onderzoekers dieren behandelen met stamcellen op 10 dagen na het ontstaan van hersenschade en dan op verschillende tijdstippen bepalen waar en via welke route deze cellen zijn terechtgekomen in de hersenen.

Titel studie: Toepasbaarheid van de sociale discriminatie test om cognitieve verbetering na mesenchymale stamcel behandeling in de hypoxische-ischemisch muismodel te meten

DEC nummer: 2010.I.11.247

Bepalen of hersenschade in de vroeggeboren muis de sociabiliteit beperkt.

Achtergrond: Hypoxisch-ischemische hersenschade (HI) is een van de meest voorkomende oorzaken van sterfte of blijvende neurologische aandoeningen bij vroeg geboren kinderen. De incidentie is 3-9 per 1000 levend geboren baby's.

Zowel motorische als cognitieve functies zijn verminderd in de neonaat met hypoxisch-ischemische hersenschade.

Andere lange termijn problemen die kunnen optreden zijn onder andere epilepsie en gedragsproblemen. De mechanismen betrokken bij HI hersenschade zijn slechts gedeeltelijk bekend en de therapeutische mogelijkheden zijn erg beperkt waardoor er enorme gevolgen zijn voor deze kinderen en hun familie.

Doel/hypothese: Bepalen of hersenschade in de neonatale muis de cognitieve capaciteit significant beperkt en of deze hersteld kan worden na behandeling met stamcellen.

Opzet van onderzoek: De muizen met en zonder hersenschade gaan de gedragtest sociale discriminatie doen om vast te stellen of hun cognitieve functie verminderd is. Vervolgens gaan de onderzoekers na of stamcelbehandeling de cognitieve functie verbetert. De test duurt 30 minuten en meet of de testmuis een nieuwe muis kan onderscheiden van een bekende muis.

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

DEC nummer: 2010.I.11.248 (was 2009.I.09.109)

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

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 met name in de vorming van de hippocampus, omdat deze in de mutante dieren afwijkend is. Het effect van deze afwijkingen willen de onderzoekers verder onderzoeken o.a. op synaps niveau.

Opzet van onderzoek: Het effect van MICAL op synapsen zal onderzocht worden met membraan fracties en synaptische biochemische studies. Ook zullen Mouse Embryonic Fibroblasts(MEFs) gemaakt worden. Dit geeft de mogelijkheid om in celkweek de biochemische analyse van de rol van MICAL verder te onderzoeken. Het fenotype zal ook verder onderzocht worden door de MICAL muizen te kruisen met andere muizen die soort gelijke afwijkingen vertonen (allemaal coreceptoren van semaphorins/plexin signaal transductie pathway). Daarnaast zullen conditional MICAL muizen gekruist worden met muizen die Cre tot expressie brengen in een specifiek gebied van de hippocampus, voor het bepalen van de oorsprong van het fenotype.

Titel studie: Begrijpen varkens de werking van een spiegel is en weten ze deze in hun voordeel te gebruiken?

DEC nummer: 2010.I.11.249

Achtergrond: Dit experiment richt zich op de vraag of varkens in staat zijn om de werking van een spiegel te kunnen begrijpen. Om dit aan te tonen worden de dieren (na wel of niet) eerder kennis gemaakt te hebben met een spiegel) in een ruimte met een spiegel geplaatst. In de spiegel zien de dieren een gevulde voerbak. Wanneer de werking van een spiegel duidelijk is kan deze juist gelocaliseerd worden. Indien het begrip 'reflectie' (nog) niet begrepen wordt, zal het dier de spiegel benaderen als zijnde een raam of opening en de voerbak achter de spiegel zoeken.

Doel/hypothese: Doel van dit onderzoek is om te onderzoeken of varkens begrijpen wat een spiegel is en of ze de informatie die de spiegel biedt kunnen gebruiken in hun eigen voordeel. De resultaten vertellen ons iets over hun intelligentie.

Opzet van onderzoek: In tweetallen zullen de dieren kennis maken met de spiegel en de ruimte waarin deze zich bevindt. De dieren welke de spiegel niet van te voren te zien krijgen, zullen kennis maken met de ruimte zonder spiegel. Ook de voerbak zal geïntroduceerd worden bij de dieren zodat deze herkend wordt als object met voedsel. Na deze habituatie periode zullen de dieren éénmaal om de beurt getest worden in de ruimte met de spiegel: ze krijgen 1 minuut de tijd om de gevulde voerbak te vinden.

Titel studie: Spreading depolarization in experimental subarachnoid hemorrhage, improving models and testing potential therapeutics and mechanisms

DEC nummer: 2010.I.11.250

Voorkomen van herseninfarcten die soms na hersenbloedingen ontstaan

Achtergrond: Subarachnoidale bloeding komt bij relatief jonge patiënten voor en is een oorzaak van sterfte en handicap. De bloeding heeft niet alleen direct hersenschade tot gevolg, er ontstaan soms ook infarcten in de weken na de bloeding. De onderzoekers denken, dat die infarcten veroorzaakt worden door spreading depolarizations, een mechanisme oorspronkelijk vooral in verband gebracht werd met migraine aanvallen.

Doel/hypothese: Het proefdiermodel voor infarcten die optreden na een hersenbloeding verbeteren. Het voorkomen van de infarcten, door een medicijn wat spreading depolarizations voorkomt. Daarmee ook meer begrijpen over de oorzaak van deze infarcten.

Opzet van onderzoek: In eerste instantie wordt geprobeerd een SAB op te wekken terwijl ratten in de MRI scanner liggen. Die ratten worden verdeeld in twee groepen, om te kijken of de groep die het medicijn Tonabersat krijgt (dat spreading depolarizations remt), kleinere infarcten heeft. In tweede instantie wordt gewerkt met een groep ratten waarbij eerst een SAB wordt opgewekt. Later worden door boorgaatjes in het hoofd, mbv kalium, spreading depolarizations opgewekt in de andere hersenhelft dan de SAB. Infarctgrootte, doorbloeding en spreading depolarizations worden ook in deze groep gemeten mbv MRI.

Titel studie: De rol van Wnts and Frizzleds in de vorming van zenuwbanen DEC nummer: 2010.I.11.251

Achtergrond: De ontwikkeling van zenuwbanen wordt gereguleerd door moleculaire factoren genaamd 'axon guidance eiwitten'. Deze eiwitten zorgen er voor dat zenuwbanen op de juiste plek worden aangelegd en het juiste doelwitgebied, bv. een ander hersengebied of een spier, wordt bereikt door specifieke zenuwen. De kennis die met het beschreven onderzoek wordt opgedaan is uiteindelijk gericht op actieve bestrijding van aandoeningen die in verband worden gebracht met afwijkingen in de ontwikkeling van de hersenen, zoals schizofrenie en autisme. Kennis van de ontwikkeling van zenuwbanen zal inzicht verschaffen in de pathologie van deze aandoeningen en bijdragen aan de ontwikkeling van therapieën.

Doel/hypothese: Het ontbreken van bepaalde Frizzleds en Wnts kan leiden tot defecten in de formatie van zenuwbanen. Het doel van dit project is om inzicht te verschaffen in de moleculaire werking van Frizzleds en Wnts in de vorming van zenuwbanen tijdens de ontwikkeling.

Opzet van onderzoek: Dit onderzoek zal kijken naar de rol die Frizzleds en Wnts spelen tijdens de vroege ontwikkeling van zenuwcellen dmv in vitro kweken. Er zal daarnaast gekeken worden naar de rol van Frizzleds en Wnts binnen de complexe interactie van moleculaire processen die betrokken zijn bij de gehele hersenontwikkeling met behulp van in vitro en in vivo studies.

Titel studie: Molecular mechanisms underlying direct and indirect striatal pathway function. DEC nummer: 2010.I.11.252

De moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan de vorming van de directe en de indirecte zenuwbanen, tussen het striatum en het dopaminerge midbrein van de muis.

Achtergrond: Het onderzoek richt zich op de ontwikkeling van de zenuwbanen in de muis tussen het striatum en het dopaminerge midbrein. 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 zenuwbanen tussen deze twee hersengebieden. Enkele voorbeelden hiervan zijn de ziekte van Huntington en de ziekte van Parkinson. Kennis van de ontwikkeling van deze 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: De hoofddoelstelling van deze onderzoeksgroep is het vergroten van kennis over de ontwikkeling van neuronale netwerken. Het doel van dit specifieke project is het vinden van de moleculaire mechanismen die een rol spelen bij de vorming van de directe en de indirecte zenuwbanen, tussen het striatum en het dopaminerge midbrein.

Opzet van onderzoek: Met dit onderzoek zal gezocht worden naar genen die een rol spelen bij de vorming van de directe en de indirecte zenuwbanen, tussen het striatum en het dopaminerge midbrein. Dit zal gedaan worden d.m.v. kleuringen die de expressie van deze genen in het brein zichtbaar maken, neuronale co-kweken waarmee de onderzoe-

kers de fysiologische verschillen tussen de twee zenuwbanen kunnen bestuderen en microarray's waarmee ze het verschil in gen regulatie tussen de twee zenuwbanen kunnen bestuderen. De kleuringen, co-kweken en de microarray's kunnen alleen op het brein worden gedaan en zijn niet toepasbaar op cellijnen.

Vergadering 1 december 2010

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

DEC nummer: 2010.I.12.253

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 de verfijning van de superovulatietechniek zoals beschreven in de aanvraag, is tweeledig. Ten eerste zou door het gebruik van oudere embryodonoren het ongerief bij het inzetten van de paring (waarvoor normaal jonge donoren worden gebruikt) aanzienlijk worden verminderd. Ten tweede zou het aantal embryo's per superovulatie minder variëren t.o.v. de methode waarbij chorulon en folligonan worden gebruikt.

Opzet van 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 te gebruiken. Er zal worden gekeken naar aantallen levensvatbare embryo's en kwaliteit van de bevruchte eicellen.

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

DEC nummer: 2010.I.12.254

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

Doel/hypothese: De hoofddoelstelling van deze onderzoeksgroep is het vergroten van kennis over de ontwikkeling van neuronale netwerken. Het doel van dit specifieke project is het ontrafelen van het mechanisme dat de vorming van connecties tussen de habenula en het dopaminerge midbrein stuurt.

Opzet van onderzoek: In de muis wordt gekeken op welke wijze de connecties tussen de habenula en het dopaminerge midbrein ontstaan. Dit zal gedaan worden d.m.v. kleuringen die deze banen en moleculen zichtbaar maken en in vitro experimenten op hersenweefsel waarbij deze moleculen gemanipuleerd worden. Vanwege de complexiteit van dit systeem zijn cellijnen ongeschikt.

Titel studie: Neurobiologische en gedragsmatige verschillen tussen hoog en laag verenpikkende kippen - de rol van stress op de afgifte van serotonine en dopamine

DEC nummer: 2010.I.12.255

Achtergrond: Verenpikken bij leghennen is een ernstig probleem binnen de pluimveehouderij. Kippen trekken de veren van soortgenoten uit met als gevolg kale plekken en zelfs de dood. Hersenonderzoek heeft uitgewezen dat lagere serotonine en dopamine gehalten (twee boodschapperstofjes in het brein) zowel bij kippen als bij mensen een rol spelen in

verstoord gedrag, respectievelijk verenpikken bij kippen en dwangneuroses bij mensen. Een belangrijke vraag is 'waar in de hersenen treden verstoringen op die leiden tot het verenpik gedrag bij leghennen.' Zo kunnen de onderzoekers uiteindelijk ook meer inzicht verkrijgen in de ontwikkeling van dwangneurose bij mensen.

Doel/hypothese: De vraag is nu welke rol monoamines hebben in het verenpikken en of aan een bepaald hersengebied valt af te lezen dat de respons levels van kippen verschillen onder invloed van stress. Verwacht wordt dat hoog verenpikers in vergelijking met laag pikkers impulsiever en compulsiever zijn en dat deze karakteristiek neurobiologisch onderlegd wordt met lager monoamines levels in de hersenen.

Opzet van onderzoek: Vanuit dierwelzijn is het belangrijk te achterhalen waarom bepaalde dieren beginnen met pikken en hier niet meer kunnen stoppen. Gedragstesten leidden tot de karakterisering van individuele dieren en de onderzoekers verwachten verschillen te vinden tussen hoog en laag pikkers. Middels microdialyse, een techniek waarbij je heel gericht de monoamines (hersenstofjes) in een bepaald hersengebied kunt meten, kunnen de onderzoekers zien of deze verschillen ook in de opbouw van hersenen terug te vinden zijn (gehalten van monoamines).

Titel studie: Ontwikkeling van een proefdiermodel voor insertietrauma na cochleaire implantatie DEC nummer: 2010.I.12.256

Achtergrond: Doofheid ontstaat in verreweg de meeste gevallen door ernstige aantasting van de zintuigcellen (haarcellen) in het slakkenhuis (cochlea). Dove patiënten kunnen door middel van een cochleair implantaat weer horen. Tijdens een operatie wordt een elektrode in de cochlea geschoven en vervolgens kan door elektrische stimulatie van de gehoorzenuw een gehoorsensatie worden opgewekt. Tegenwoordig komen ook slechthorende patiënten met een aanzienlijk restgehoor in aanmerking voor deze behandeling. Het is van belang dat bij deze patiënten het restgehoor niet verder afneemt door het optreden van beschadigingen in de cochlea tijdens en na chirurgische plaatsing van een cochleair implantaat.

Doel/hypothese: Met deze studie willen de onderzoekers inzicht verkrijgen in de beschadigingen die kunnen optreden in de cochlea na chirurgische plaatsing van een cochleair implantaat, om in een later stadium te onderzoeken of deze beschadigingen beperkt of voorkomen kunnen worden door lokale toediening van corticosteroïden.

Opzet van onderzoek: Cavia's worden gedeeltelijk doof gemaakt middels een eenmalige injectie met kanamycine (antibioticum) en furosemide (lis-diureticum). Na 4 weken worden ze geïmplanteerd met een elektrode waarbij insertietrauma veroorzaakt wordt. De gehoorfunctie van de cavia's wordt wekelijks geregistreerd gedurende maximaal 4 weken en op vooraf vastgestelde tijdstippen worden de cavia's geëuthanaseerd en gebruikt voor histologisch en immunologisch onderzoek. In microscopische preparaten wordt gekeken hoeveel van de voor het gehoor belangrijke cellen verloren zijn gegaan (zintuig- en zenuw- en ontstekingsceltellingen).

Titel studie: Pavlovian fear conditioning in four different inbred rat strains: Differences in emotion and cognition DEC nummer: 2010.I.12.257

Pavlovian fear conditioning in vier verschillende inteelt rattenstammen: verschillen in emotie en cognitie.

Achtergrond: Momenteel is er een gebrek aan objectieve paramaters 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. Deze kennis zal bijdragen aan de ontwikkeling van betere objectieve parameters om pijn bij dieren adequaat te kunnen detecteren en te meten.

Doel/hypothese: Om het ontwikkelde model verder te valideren, moet het model getest worden in verschillende rat-

tenstammen die verschillen in emotioneel en cognitief gedrag. Het doel van de huidige studie is het selecteren van twee rattenstammen die sterk contrasteren in emotionaliteit. Deze twee stammen kunnen dan in vervolgstudies ingezet worden om de hersenactiviteit als uitleesparameter voor pijn te valideren.

Opzet van onderzoek: Met behulp van een gedragstest ("Pavlovian fear conditioning") zal er worden gekeken naar emotie en cognitie van vier verschillende rattenstammen. Ook zal de pijngevoeligheid van elke stam bepaald worden met een hot-plate test. De twee meest contrasterende stammen zullen geselecteerd worden voor vervolgonderzoek. 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: Pilot: Feasibility study on deafness induction in the C57BL/6mice strain

DEC nummer: 2010.I.12.258

Haalbaarheidsstudie naar de toepassing van een doofmaakmethode bij cavia's bij een andere diersoort: de muis

Achtergrond: Mensen met ernstig gehoorverlies kunnen in aanmerking komen voor een cochleair implantaat. Het succes van deze techniek is echter afhankelijk van een intacte gehoorzenuw, die juist afsterft als gevolg van langdurig gehoorverlies. De zenuw kan wellicht hersteld worden door manipulatie van stamcellen. Stamcelonderzoek wordt typisch uitgevoerd in muizen. Als voorbereiding op samenwerking met het Hubrecht Laboratorium in Utrecht op dit gebied willen de onderzoekers kijken of hun veelgebruikte model voor het doof maken van de cavia (via geneesmiddelen met als bijwerking gehoorschade) ook toepasbaar is in de muis.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is om vast te stellen of een veelgebruikt model voor doof maken in de cavia (via geneesmiddelen met als bijwerking gehoorschade) ook toepasbaar is in de muis.

Opzet van onderzoek: Een tiental muizen (stam C57BL/6) zal worden blootgesteld aan een behandeling met de geneesmiddelen kanamycine en furosemide om te kijken of dit veelgebruikte model voor doof maken in de cavia ook toepasbaar is in de muis.

Titel studie: The role of IDO in LPS-induced anhedonia.

DEC nummer: 2010.I.12.259

De rol van IDO in depressie

Achtergrond: Activatie van het immuunsysteem leidt tot verhoging van het enzym indoleamine 2,3-dioxygenase in de hersenen en depressieachtig gedrag. 1-methyl tryptofaan remt indoleamine 2,3-dioxygenase. Wanneer indoleamine 2,3-dioxygenase wordt geremd vertonen muizen geen depressie-achtig gedrag meer. Dit doet vermoeden dat verhoging van indoleamine 2,3-dioxygenase in de hersenen een rol speelt bij een depressie. De onderzoekers willen in kaart brengen wat deze rol is. Dit doen ze door te kijken naar gedrag en veranderingen die in de hersenen optreden als gevolg van activatie van het immuunsysteem al dan niet in combinatie met de indoleamine 2,3-dioxygenase-remmer 1-methyl tryptofaan.

Doel/hypothese: Uitzoeken welke rol indoleamine 2,3-dioxygenase speelt bij de veranderingen die optreden in gedrag en in de hersenen als gevolg van activatie van het immuunsysteem.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers activeren het immuunsysteem van muizen en meten vervolgens depressieachtig gedrag, veranderingen in boodschapperstoffen in de hersenen en veranderingen in de aanmaak van stoffen in de hersenen die een rol spelen in depressie. Ze kijken of 1-MT in staat is om de veranderingen die optreden als gevolg van activatie van het immuunsysteem op te heffen.

Titel studie: Identificeren van de projectie van de Nucleus Accumbens naar de Laterale Hypothalamus

DEC nummer: 2010.I.12.260

Achtergrond: 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.

Doel/hypothese: Het doel van deze experimenten is het bestuderen van de cellen in een hersengebied, de Nucleus Accumbens, die informatie uitwisselt met een ander hersengebied, de laterale hypothalamus. Deze systemen spelen een rol bij verslaving en eetstoornissen.

Opzet van onderzoek: Er wordt een stofje (tracer) geïnjecteerd in een hersengebied. Deze stof wordt opgenomen door cellen en dan getransporteerd naar het cellichaam dat zich in een ander hersengebied bevindt. Door na enkele dagen plakjes te snijden van de hersenen kunnen de onderzoekers zien waar het stofje heen is getransporteerd en waar de cellen zich bevinden die naar het gebied projecteren waar ze de tracer hebben geïnjecteerd. Voor deze studie worden muizen gebruikt. Deze experimenten kunnen alleen in dieren worden uitgevoerd omdat de hersenen intact moeten zijn.

Titel studie: Effecten van verschillende selectieve benzodiazepines op de SIH reactie in muizen

DEC nummer: 2010.I.12.261

Achtergrond: Bij veel psychiatrische ziekten zijn naast gedragsstoornissen ook fysiologische stoornissen zoals een verstoorde temperatuursregulatie aanwezig. Elk organisme inclusief de mens reageert met een temperatuursstijging op iedere stressor. Dit wordt stress-geïnduceerde hyperthermie (SIH) genoemd. Deze uitleesmaat kan uitstekend gebruikt worden om hersenmechanismen te bestuderen die betrokken zijn bij de SIH en zo bijdragen aan het vinden van mogelijke storingen in deze systemen en dit kan leiden tot nieuwe behandelingsmethoden. Benzodiazepines worden ook in mensen veel gebruikt om de angst te onderdrukken en verlagen ook de SIH reactie in dieren.

Doel/hypothese: Het onderzoeken van de effecten van nieuwe selectievere benzodiazepines en de onderliggende mechanismen van deze klasse geneesmiddelen.

Opzet van onderzoek: In dit onderzoek wordt vooral naar de effecten van nieuwe selectieve geneesmiddelen op de SIH respons. De huidige benzodiazepines hebben veel bijwerkingen en het kan dus van groot belang zijn om te kijken of nieuwe meer selectieve geneesmiddelen de stressreactie ook kunnen onderdrukken.

Titel studie: Effecten van verschillende chronische benzodiazepinebehandelingen op de SIH reactie in muizen

DEC nummer: 2010.I.12.261

De achtergrond van tolerantie na chronische blootstelling aan benzodiazepines

Achtergrond: Bij veel psychiatrische ziekten zijn naast gedragsstoornissen ook fysiologische stoornissen zoals een verstoorde temperatuursregulatie aanwezig. Elk organisme inclusief de mens reageert met een temperatuursstijging op iedere stressor. Dit wordt stress-geïnduceerde hyperthermie (SIH) genoemd. Deze uitleesmaat kan uitstekend gebruikt worden om hersenmechanismen te bestuderen die betrokken zijn bij de SIH en zo bijdragen aan het vinden van mogelijke storingen in deze systemen en dit kan leiden tot nieuwe behandelingsmethoden. Benzodiazepines worden ook in mensen veel gebruikt om de angst te onderdrukken en benzodiazepines verlagen ook de SIH reactie in dieren.

Doel/hypothese: Het onderzoeken van gewenning en verslaving dat na chronisch gebruik van benzodiazepines optreedt en de onderliggende mechanismen daarvan.

Opzet van onderzoek: In dit onderzoek wordt gekeken naar de effecten van langdurige blootstelling aan een nieuw soort benzodiazepine op de acute SIH reactie, en of er in de loop van de langdurige behandeling ook een verminderde gevoeligheid is voor de acute toediening van een benzodiazepine

Titel studie: Peptides influencing social behaviour in zebrafish
DEC nummer: 2010.I.12.263

Sociaal gedrag en isotocine/vasotocine in zebravissen

Achtergrond: Veel diersoorten, waaronder zebravissen, leven in groepen. De onderzoekers willen meer inzicht krijgen in het hormonale mechanisme dat sociaal gedrag in zulke groepen beïnvloedt. Daartoe testen zij zebravissen in verschillende gedragsexperimenten, bijvoorbeeld in een schoolkeuze experiment of een keuze tussen een school vissen versus een onbekend voorwerp. Vissen krijgen isotocine/vasotocine/antagonisten toegediend in deze setups om de neiging tot sociaal gedrag te manipuleren.

Doel/hypothese: (1) Toediening van isotocine/vasotocine/antagonisten beïnvloedt het gedrag van zebravissen.

Opzet van onderzoek: De methode en de werkzame concentraties van sotocine/vasotocine/antagonisten in een eerder uitgevoerde pilot zullen weer worden gebruikt om sociaal gedrag in zebravissen te manipuleren. Na injectie van de peptiden zullen groepen zebravissen worden blootgesteld aan verschillende soorten gedrags-keuze-experimenten.

.

Kamer II

Hart/longen,
Immunologie & Infectie,
Vaten

Titel studie: COX-2 inhibitie en arteriogenesis

DEC nummer: 2007.II.03.091/vervolg4

Cox-2 remmers en collateraal vorming in het hart

Achtergrond: Cox-2 remmer zijn geneesmiddelen die voorgeschreven worden om ontstekingen te remmen. De ontwikkeling van collaterale vaten is afhankelijk van ontstekingsreacties. Doel/hypothese: 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. De hypothese is dat cox-2 remmers de ontwikkeling van collaterale vaten remmen.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers gebruiken een varkensmodel waarin ze collateralen stimuleren in het hart. Het gebruik van varkens is noodzakelijk voor deze studie, 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 één van hun kransslagaders, waarbij slechts één groep cox-2 remmers krijgt.

Titel studie: FcγRIIb specifieke B cel response na RSV infectie

DEC nummer: 2010.II.01.001

Studie naar de rol van antilichamen tijdens een RSV infectie

Achtergrond: Infectie met Respiratoir Syncytieel Virus (RSV) veroorzaakt ernstige luchtwegklachten bij prematuren. Op dit moment is er nog geen veilig en effectief vaccin beschikbaar en een natuurlijke infectie beschermt niet. Het is van groot belang voor de ontwikkeling van een efficiënt werkend vaccin met een goede antilichaamproductie om te begrijpen waarom een tweede infectie met RSV niet wordt geremd door de antilichamen die geproduceerd zijn tijdens de eerste blootstelling aan het virus. Een belangrijk gegeven is dat de productie van antilichamen en de verschillende subklassen antilichamen wordt beïnvloed door een receptor, de FcγRIIb, die aanwezig is op de cellen die de antilichamen produceren.

Doel/hypothese: Het bestuderen van de antilichaamrespons tegen RSV en de invloed van de FcγRIIb receptor op de ontwikkeling van een goede antilichaamrespons. Het is belangrijk voor de ontwikkeling van een goed vaccin dat de vaccinproductie van beschermende antilichamen induceert. Onze hypothese is: de aanwezigheid van deze receptor is belangrijk tijdens de inductie van een beschermende antilichaamrespons.

Opzet van onderzoek: Antilichamen hebben pas een functie tijdens de tweede blootstelling aan het virus. Hiervoor infecteren de onderzoekers de muizen tweemaal met RSV. Na de 2e infectie bestuderen ze de antilichaamrespons in het bloed en de immuunrespons in de long waar de infectie heeft plaatsgevonden. Om de functie van de FcγRIIb receptor op de antilichaam producerende immuun cellen te ontrafelen, maken ze gebruik van muizen die het gen missen voor de FcγRIIb receptor. Hierdoor is deze receptor afwezig. Antilichaamresponses in deze muizen vergelijken ze met responses in normale wild type muizen. Omdat immuunresponses plaatsvinden in verschillende organen in het lichaam, kunnen de onderzoekers deze experimenten alleen in dieren uitvoeren.

Titel studie: Activatie van cellulaire immuunsysteem door misvouwde eiwitten
DEC nummer: 2010.II.01.002 was: 2008.II.11.112

Modulatie van het immuunsysteem door eiwitmisvouwing

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 bevordert tot zgn aggregaten. Deze eiwitaggregaten in sommige verschijningsvormen kunnen zeer krachtige afweerresponses opwekken.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen dit gegeven gebruiken om een sterkere immuunrespons op te wekken tegen exogene eiwitten ten einde beschermd te worden tegen infecties en kanker. Het doel van dit onderzoek is om uit te zoeken wat het mechanisme is van de immunogeniciteit van eiwitaggregaten door hun effect. Hypothese is dat eiwit in een specifieke misvouwen vorm efficiënt opgenomen en gepresenteerd kan worden door DCs aan CD4 en CD8 positive T cellen. De T cel respons gegenereerd op deze manier kan vervolgens een effectieve antitumor effect tweebrengen.

Opzet van onderzoek: Misvouwen OVA eiwitten bleken een verhoogde immunogeniciteit te hebben ten opzichte van native eiwit. Deze verbeterde immunogeniciteit gebeurt door een verbeterde opname van eiwitten. De onderzoekers zullen het mechanisme hiervan ophelderen. Hiervoor hebben zij het model systeem voor OVA antigen presentatie nodig die opgezet is in de vorm van transgene muizen OT-I en OT-II. De T cellen van deze muizen zijn specifiek voor OVA antigen. De dendritische cellen, die nodig zijn voor antigen presentatie zullen worden gegenereerd uit beenmerg van BL6 muizen die dezelfde achtergrond hebben als OT-I en OT-II muizen. Deze experimenten kunnen niet uitgevoerd worden zonder deze muizen.

Titel studie: Adjuvants for mucosal vaccination of poultry
DEC nummer: 2010.II.01.003

Adjuvants geschikt voor het spray-vaccineren van pluimvee

Achtergrond: Vogelgriep kan voor ernstige uitbraken van ziekte zorgen in kippen en ander pluimvee. Wanneer een virus van dier op mens overspringt, kan dit ook in de mens zorgen voor ernstige ziekte. Op dit moment worden uitbraken onder controle gehouden door middel van het noodslachten.

Doel/hypothese: Hulpstoffen worden getest op geschiktheid in een verneveld vaccin (vergelijkbaar met astma puffje in het groot toepasbaar in een stal).

Opzet van onderzoek: Voor de veiligheid wordt afgedood virus met hulpstof gebruikt. Getest wordt, welke hulpstoffen beschermen tegen infectie. Dit kan alleen in dieren, omdat de locatie waar het vaccin in de long komt van belang is.

Titel studie: Role mast cell-derived Amphiregulin in the induction of dermatitis - II (use of c-Kit wsh/
mast cell deficient mice)
DEC nummer: 2010.II.01.004

Bestraling ongevoelige huid mestcellen

Achtergrond: Mestcellen scheiden een groeifactor, Amphiregulin (AREG), uit, die in samenwerking met regulatoire T cellen het afweersysteem reguleert. Om de rol van AREG in regulatie van afweerreacties te bestuderen hebben de onderzoekers muizen bestraald ten einde hun beenmerg door dat van AREG deficiënte muizen te vervangen. Deze muizen ontwikkelen normaliter dermatitis (ontsteking van de huid), maar als tegelijk ook in vitro opgegroeide mestcellen ingespoten

worden, kan de ontsteking meestal voorkomen worden. Echter, in deze proef bleek dat er in de controle muizen, die geen mestcellen ontvangen hadden, nog steeds en beetje AREG aanwezig was. Dit verminderde de ontwikkeling van dermatitis.

Doel/hypothese: De betrokken onderzoekers denken dat een deel van de mestcellen ongevoelig voor bestraling is en nog wat AREG uitscheidt. Dit zwakte de effecten in de experimenten waarschijnlijk af.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers willen bovenstaande proeven in mest cel deficiënte muis herhalen.

Titel studie: Rol van immuunremmende eiwitten bij stafylococcen infectie in vivo: functioneel ex vivo

DEC nummer: 2010.II.01.005

Rol van afweer remmende eiwitten bij stafylococcen infectie in levende wezens

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 activatie van afweercellen kunnen remmen. Indien dit bewezen is, hopen ze in de toekomst aan te kunnen tonen dat deze eiwitten ook in levende wezens de afweer remmen. Voor toekomstige toepassingen is kennis van het gedrag van deze eiwitten in vivo noodzakelijk.

Opzet van onderzoek: Tijdens het onderzoek krijgen de muizen een stof toegediend die afweercellen in de buikholte aantrekt. Vervolgens worden deze cellen en beenmergcellen geïsoleerd. Met deze cellen worden vervolgens experimenten gedaan, waarbij wordt onderzocht of deze eiwitten activatie van de cellen kunnen remmen.

Titel studie: Electrofysiologische karakterisatie van muizen haploinsufficient voor Plakophilin2

DEC nummer: 2010.II.01.006

Bepaling van de gevoeligheid voor hartritmestoornissen in een muismodel met verminderd gekoppelde hartcellen

Achtergrond: Patiënten met Arrhythmogene Rechter Ventrikel Dysplasie/Cardiomyopathy lopen risico hartritmestoornissen te krijgen. Deze ziekte wordt in een groot deel van de gevallen veroorzaakt door een fout in het gen wat codeert voor een van de eiwitten die ervoor zorgt dat de hartcellen goed aan elkaar vast blijven zitten. Doordat de cellen minder goed aan elkaar vastzitten, wordt de elektrische geleiding door het hart verstoord, met als gevolg ritmestoornissen. In deze studie worden muizen gebruikt die maar de helft van de hoeveelheid Plakophilin2, het kapotte eiwit bij deze patiënten, hebben.

Doel/hypothese: In deze studie wordt gekeken wat de invloed is van het verlies van de helft van de hoeveelheid Plakophilin2 op het ontwikkelen van ritmestoornissen in het hart.

Opzet van onderzoek: Bij muizen met de helft Plakophilin2 in het hart zal een ECG worden afgenomen, waarna het hart uitgenomen zal worden en de elektrische activatie gemeten zal worden in het geïsoleerde hart.

Titel studie: The expression of regulatory T cells and heat shock proteins (HSP) in the skin of healthy dogs and dogs with atopic dermatitis
DEC nummer: 2010.II.01.007

Immunomodulatie bij atopische dermatitis van de hond door heat shock eiwitten (HSP).

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. Gangbare behandelingen zijn zowel voor de hond als de mens in veel gevallen levenslang. De allergie wordt manifest door een verstoring van het immuun(afweer)systeem. Bepaalde groepen cellen (T lymfocyten) oefenen hun functie niet meer optimaal uit. Het onderzoek richt zich op het herstel van dit verstoorde T cel evenwicht door gebruik te maken van zogenaamde immunomodulators (heat shock eiwitten).

Doel/hypothese: Onderzocht wordt in de gezonde en zieke huid waar en in welke mate HSP70 tot expressie komt en daarnaast zal onderzocht worden of er een verschil bestaat tussen typen van T cellen. Het doel is om aangrijppunten in de huid te karakteriseren om het immuunsysteem van honden met atopische dermatitis te moduleren.

Opzet van onderzoek: Aan de hand van in vitro en ex vivo experimenten (kweken van huidcellen, het onderzoeken van huidbiopten van gezonde en atopische honden) zal de expressie van HSP70 onderzocht worden en gekeken worden naar de verschillende T cellen subtypen.

Titel studie: Autologe beenmergtransplantatie als behandeling van experimentele artritis (Proteoglycaan Geïnduceerde Artritis)
DEC nummer: 2010.II.01.008

Autologe beenmergtransplantatie als behandeling van experimentele artritis (Proteoglycaan Geïnduceerde Artritis).

Achtergrond: Juveniele Idiopathische Artritis (JIA) is een autoimmuun ziekte die behandeld wordt met medicijnen die het immuunsysteem onderdrukken. Niet alle kinderen reageren op deze behandelingen. Een laatste optie voor deze ernstig zieke kinderen is autologe beenmergtransplantatie. Dit geeft een tijdelijke genezing die enkele jaren duurt. Helaas ontstaat er na onbepaalde tijd een relapse van de ziekte. Andere nadelen van beenmergtransplantatie zijn dat het een erg toxische behandeling is en ernstige bijwerkingen kan geven. De onderliggende immunologische mechanismen van beenmergtransplantatie zijn onbekend. Meer inzicht in deze mechanismen zal leiden tot het ontwikkelen van nieuwe, betere therapieën.

Doel/hypothese: Inzicht krijgen in het immunologische mechanismen. Met deze kennis kunnen nieuwe therapieën ontwikkeld worden. De hypothese is dat genezing afhankelijk is van het herstel van de immuunbalans, waarbij de toename van regulatoire T cellen en suppressie van interleukine 17 (induceert autoimmuunziekten) een rol spelen.

Opzet van onderzoek: In JIA patiënten is aangetoond dat het aantal regulatoire T cellen verminderd is voor beenmergtransplantatie en toegenomen na de transplantatie. Om dit mechanisme verder te onderzoeken wordt een muismodel gebruikt waarbij chronische artritis wordt verkregen door het inspuiten van humaan kraakbeen. In dit model kan gekeken worden naar de regulatie van T cellen en ontstekingsmediatoren. Doordat een getransplanteerde groep muizen vergeleken wordt met een onbehandelde groep zieke muizen, kan gekeken worden naar de verschillen in het immuunsysteem voor en na beenmergtransplantatie.

Titel studie: Opzetten H1N1 challenge model in fretten

DEC nummer: 2010.II.01.009

Achtergrond: De gebeurtenissen in de afgelopen jaren hebben duidelijk gemaakt dat er behoefte is aan nieuwe influenza virus vaccins. De huidige vaccins worden gemaakt door virussen te kweken in eieren of celcultures - wat met sommige virussen niet zonder gevaar is. Na inactivering worden deze virussen - meestal opgenomen in een adjuvans - intramusculair ingespoten. Aan de productie en het gebruik van deze vaccins kleven aanzienlijke nadelen. Het moeten kweken van bulk hoeveelheden levend influenza virus, soms van stammen die gevaarlijk kunnen zijn voor mens en dier, is inherent onveilig en extra duur. Het moeten inactiveren van de geproduceerde virussen houdt bovendien het risico in dat men onvoldoende inactieveert en er dus restinfectiviteit blijft, of dat men overbehandelt, waardoor de antigeniciteit kan worden aangetast. Verder is productie in eieren ongewenst in verband met allergische reacties van gevaccineerden op ei-antigenen.

Doel/hypothese: Met dit onderzoek wordt beoogd nieuwe antigenen en formuleringen voor influenza A virus vaccins te ontwikkelen die op twee belangrijke punten verbeterd zijn:

1. recombinante antigenen die kweek van mogelijk gevaarlijke virussen overbodig maken. In het laboratorium zijn efficiënte en robuuste expressiesystemen opgezet waarmee de antigenen met grote opbrengsten uit de celcultuuremedia kunnen worden opgezuiverd. Deze productiesystemen zijn opschaalbaar en kunnen in een industriële setting opbrengsten leveren in de orde van grammen per liter culture, zoals dat voor productie van andere eiwitten met celsystemen als PER-C6 al operationeel is (DSM).
2. intranasale toediening (needle-free) i.p.v. intramusculaire injectie. Een van de onderzoekslijnen richt zich op de ontwikkeling van een formulering waarbij de antigenen worden gekoppeld aan een drager die, op grond van eerdere teststudies, naar verwachting ook bij oronasale toediening adjuvans activiteit bezit. Het niet moeten injecteren van vaccins wordt in volks- en diergezondheidskringen gezien als een grote behoefte en is daarom een van de grote uitdagingen voor onderzoeksinstellingen werkzaam op dit terrein.

Als diermodel willen de onderzoekers de fret gebruiken. Deze dieren hebben een sialzuur- (receptor) distributie in de longen die vergelijkbaar is met die bij de mens. De fret is tegenwoordig het standaard proefdier voor dit soort vaccinstudies. Als challenge virus willen de onderzoekers het nieuwe pandemische H1N1 gebruiken, waarmee ze in een eerder experiment (i.s.m. de Erasmus Universiteit) goede ervaring hebben opgedaan. Dit is een zeer relevant virus, omdat het naar verwachting de komende jaren een belangrijke veroorzaker van de wintergriep zal blijven.

Opzet van onderzoek: Fretten zullen geïnfecteerd worden met verschillende doses van het nieuwe pandemische influenza virus H1N1. Vervolgens zullen de dieren zorgvuldig worden gemonitord en uiteindelijk uitgebreid klinisch en virologisch worden onderzocht. Uit de resultaten zal kunnen worden vastgesteld welke dosis van de virus-stock in de toekomst voldoende zal zijn.

Titel studie: Diagnosis of recurrent laryngeal neuropathy (RLN) with EMG techniques

DEC nummer: 2010.II.01.010

Vroegtijdige diagnose van cornage met behulp van de EMG techniek

Achtergrond: Cornage (gehele of gedeeltelijke stembandverlamming) komt bij het paard vrij veel voor en geeft een vervelend bijgeluid of zelfs problemen met de ademhaling (en dus de sport). Tot nu toe is er geen methode om deze aandoening bij het levende dier te diagnosticeren als ze nog subklinisch is (wel aanwezig, maar nog niet zichtbaar).

Doel/hypothese: Het doel van dit onderzoek is om cornage te diagnosticeren met behulp van electromyografie techniek voordat het uitwendig merkbaar wordt aan het paard. De hypothese is dat zenuwshade die nog niet zichtbaar is wel meetbaar is met EMG en dat ook de gradering van ernst kan worden gediagnosticeerd. Hierdoor weten de eigenaars van de paarden op jonge leeftijd waar ze aan toe zijn.

Opzet van onderzoek: Voordat het onderzoek begint wordt bij de afdeling pathobiologie nauwkeurig bekeken hoe de exacte anatomie is van de keelbespiering en keelinnervatie.

Daarna wordt bij 7 paarden een endoscopie van de keel gedaan om te zien of het paard op het oog negatief is vwb cornage. Vervolgens wordt een EMG onderzoek verricht op de keel om normaalwaarden te verkrijgen. Als dit gelukt is wordt hetzelfde onderzoek verricht bij patiënten (valt buiten deze aanvraag).

Titel studie: The effect of probiotics on chronic asthma in mice

DEC nummer: 2010.II.01.011

Het effect van probiotica op het door ovalbumine (OVA) geïnduceerde chronische astmamodel

Achtergrond: Chronische astma is een chronische ontstekingsziekte van de luchtwegen, die gekarakteriseerd wordt door veranderingen in het longweefsel. Patiënten met astma worden behandeld met corticosteroïden die zelf ook ernstige bijeffecten kunnen hebben. Probiotica zijn micro-organismen die een stimulerend effect hebben op de darmflora. Studies hebben aangetoond dat het effect van probiotica op de darmmicrobiota T-cell gemedieerd is. Dit betekent dat probiotica goede anti-allergische kandidaten zijn. Een recente studie heeft aangetoond dat oraal toegediende probiotica allergische reacties in de luchtweg remmen in een astma muismodel.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is het bestuderen van de mogelijke preventieve en/of genezende effecten van probiotica op het ontwikkelen van chronische astma. Om de werkelijke situatie in astmapatiënten na te bootsen, maken de onderzoekers in deze studie gebruik van een chronisch astma muismodel.

Opzet onderzoek: In deze studie wordt gebruik gemaakt van een chronisch astmamodel waarin muizen gesensibiliseerd en gechallenged worden met OVA. Gedurende de challenge fase worden de dieren behandeld met probiotica en corticosteroïden, de laatste als positieve controle voor de behandeling. De effecten van probiotica zullen bepaald worden aan de hand van verschillende parameters.

Door gebrek aan kennis over chronische astma, zijn er op dit moment geen andere alternatieven of modellen die dit muismodel kunnen vervangen.

Titel studie: De rol van interferon-beta therapie op cytokine productie in de long

DEC nummer: 2010.II.01.012

De rol van interferon-beta therapie op cytokine productie in de long

Achtergrond: Long ischemie-reperfusie schade (LIRS) is een belangrijke complicatie die kan ontstaan na long transplantatie. Het 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 interferon-beta.

Opzet van onderzoek: 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 interferon-beta hierop te onderzoeken. Ratten worden voor operatie behandeld met interferon-beta. Ratten worden onder anesthesie gebracht, waarna de ratten aan de beade-

ming worden gebracht. De bloed- en luchttoevoer naar de linkerlong wordt een bepaalde tijd afgeklemd en vervolgens weer open gezet. Shamdieren ondergaan een operatie zonder afklemming. De dieren worden na een bepaalde tijd dat de lucht- en bloedtoevoer weer normaal is opgeofferd. Longen en andere organen worden gebruikt voor verdere analyse.

Titel studie: Optimizing the E.coli-OVA Model of Colitis for Probiotics Research

DEC nummer: 2008.II.06.054

Het Optimaliseren van het E.coli-OVA Model van Colitis voor Probiotics Onderzoek

Achtergrond: Recent is aangetoond dat mogelijk een verstoorde reactie op intestinale bacteriën een belangrijke rol zou kunnen spelen in inflammatoire darmziekten. In de gezonde mens worden intestinale bacteriën voortdurend herkend door het afweersysteem, om zo adequaat te kunnen reageren op foute bacteriën. Hiervoor zijn een bepaalde groep van receptoren op afweercellen en epitheelcellen in darmen heel belangrijk. Deze receptoren, Toll-like receptors (TLR) genaamd, zijn gespecialiseerd in het herkennen van bacteriële componenten.

Doel/hypothese: Dat TLRs mogelijk een aangrijppunt zouden kunnen zijn voor nieuwe geneesmiddelen.

Opzet van onderzoek: Om dit goed te kunnen bestuderen, willen de onderzoekers een muismodel voor darmontsteking implementeren waarmee een immuunrespons tegen darmflora ontstaat.

Titel studie: Effect of orally administered toll-like receptor ligands on the T cell response in dextran-sodium sulphate colitis.

DEC nummer: 2010.II.01.013

De invloed van oraal toegediende antigenen en toll-like receptors liganden op het T cel respons in dextran sodium sulphate-geïnduceerde colitis

Achtergrond: Recent is aangetoond dat mogelijk een verstoorde reactie op intestinale bacteriën een belangrijke rol zou kunnen spelen in inflammatoire darmziekten. In de gezonde mens worden intestinale bacteriën voortdurend herkend door het afweersysteem, om zo adequaat te kunnen reageren op foute bacteriën. Hiervoor zijn een bepaalde groep van receptoren op afweercellen en epitheelcellen in darmen heel belangrijk. Deze receptoren, Toll-like receptors (TLR) genaamd, zijn gespecialiseerd in het herkennen van bacteriële componenten. Het is nog niet bekend hoe precies elke TLR bijdraagt aan de ontwikkeling van colitis in de darm.

Doel/hypothese: Dat TLRs mogelijk een aangrijppunt zouden kunnen zijn voor nieuwe geneesmiddelen.

Opzet van onderzoek: Antigenen en TLR liganden worden oraal toegediend aan muizen en daarna worden immunologische parameters gemeten zoals antigeen presentatie, ontwikkeling van T cellen en schade in de darm.

Titel studie: Effect of intrarectal administered antigens and toll-like receptors ligands on colitis development

DEC nummer: 2010.II.01.014

De invloed van intrarectaal toegediende antigenen en toll-like receptors liganden op de ontwikkeling van colitis

Achtergrond: Recent is aangetoond dat mogelijk een verstoorde reactie op intestinale bacteriën een belangrijke rol zou kunnen spelen in inflammatoire darmziekten. In de gezonde mens worden intestinale bacteriën voortdurend herkend door het afweersysteem, om zo adequaat te kunnen reageren op foute bacteriën. Hiervoor zijn een bepaalde groep van receptoren op afweercellen en epitheelcellen in darmen heel belangrijk. Deze receptoren, Toll-like receptors (TLR) genaamd, zijn gespecialiseerd in het herkennen van bacteriële componenten. Het is nog niet bekend hoe precies elke TLR bijdraagt aan de ontwikkeling van colitis in de darm.

Doel/hypothese: Dat TLRs mogelijk een aangrijppunt zouden kunnen zijn voor nieuwe geneesmiddelen.
Opzet van onderzoek: Antigenen en TLR liganden worden intrarectaal toegediend aan muizen en daarna worden immunologische parameters gemeten zoals antigeen presentatie, ontwikkeling van T cellen en schade in de darm.

Titel studie: Comparison of in vitro effector functions of IgG and IgA therapeutic antibodies DEC nummer: 2010.II.01.015

Vergelijking van IgG en IgA therapeutische antistoffen

Achtergrond: Antistoftherapie is een nieuwe behandelingsmethode voor kankerpatiënten. Het is van belang meer te weten te komen over het werkingsmechanisme van antistoffen. Antistoffen herkennen hun target met een variabel deel en zetten het immuun systeem aan met behulp van hun constante deel. Op basis van hun constant deel kunnen antistoffen gegroepeerd worden in verschillende isotypes zoals IgM, IgD, IgG, IgA en IgE. Deze isotypes zetten verschillende immuun functies aan. Alle therapeutische antistoffen zijn op dit moment van het IgG isotype. Onderzoek van de laatste jaren heeft aangetoond dat IgA anti-kanker antistoffen nog beter tumorcellen kunnen doden dan IgG.

Doel/hypothese: IgG en IgA antistoffen direct met elkaar vergelijken in tumor killing in vivo.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers gaan IgA en IgG antistoffen direct met elkaar vergelijken in twee tumordiermodellen.

Titel studie: Training muis myocard infarct model DEC nummer: 2008.II.11.101

Training muis myocardinfarct model

Achtergrond: Gezien de hoge incidentie van hartfalen in de westerse wereld, vaak ten gevolge van een hartinfarct, en de beperkte behandelingsmogelijkheden is het belangrijk dat onderzoek plaatsvindt naar nieuwe therapieën voor de behandeling van hartfalen. Het muis myocard infarct model speelt een grote rol in verschillende projecten die trachten begrijpelijk te maken wat er gebeurt na een myocard infarct.

Doel/hypothese: Het streven is om niet alleen de biotechnicus een bepaalde operatie te laten doen, maar dat ook verschillende andere mensen (vnl AIOs) getraind worden zodat ze zelfstandig deze operatie goed kunnen uitvoeren.

Opzet van onderzoek: Onder begeleiding aanleren van de micro-chirurgische operatie om een myocardinfarct te induceren in een levende muis. Deze muis kan vervolgens worden vervolgd en op verschillende tijdstippen worden onderzocht om informatie te krijgen over de verschillende processen die een rol spelen na myocardinfarct.

Titel studie: The role of PA28 and immunosubunits of CD8 T cell responses DEC nummer: 2007.II.02.046 vervolg6

De rol van PA28 en immunosubunits bij de inductie van CD8 T cel reacties

Achtergrond: CD8 T cellen spelen een belangrijke rol bij de afweer tegen pathogenen en tumorgroei. Activatie van deze cellen vindt plaats wanneer een specifieke CD8 T cel een klein stukje eiwit (peptide), afkomstig van een pathogeen of tumor herkent op het celoppervlak van een zogenoemde antigeen presenterende cel. Slechts enkele tumor/pathogeen afkomstige peptiden zorgen daadwerkelijk voor activatie van de CD8 T cel. Proteasomen spelen een belangrijke rol bij de productie van deze peptiden en zijn daarom belangrijk voor CD8 T cel activatie. De snelheid waarmee deze peptiden worden gemaakt is belangrijk voor de activatie van CD8 T cellen. Uit voorgaande studies is gebleken dat drie cytokine-induceerbare delen (immunosubunits) van het proteasoom en proteasoom activator PA28 de productie van sommige peptiden aanzienlijk versnelt, hetgeen een efficiënte CD8 T cel reactie oplevert.

Doel/hypothese: In deze studie wordt onderzocht wat de invloed is van de afwezigheid van alle cytokine-induceerbare proteasoomcomponenten op de snelheid van peptideproductie en op CD8 T cel activatie.

Opzet van onderzoek: Ondanks het feit dat immunosubunits belangrijk zijn voor T cel reacties tegen bepaalde epitopen, geeft afwezigheid van immunosubunits genoeg weerstand door reacties tegen andere epitopen. Wellicht is de combinatie van afwezigheid van immunosubunits en PA28 belangrijk. Deze studie geeft inzicht in de rol van PA28 en de impact van afwezigheid van PA28 en immunosubunits bij antigeen processing en CD8 T cel activatie. Inzicht in het verkrijgen van efficiënte CD8 T cel reacties is relevant voor het ontwikkelen van vaccins tegen specifieke pathogenen.

Titel studie: Pilotstudy to assess the effectivity of NaPyrion to reduce the MRSA colonisation of naturally infected pigs and their environment

DEC nummer: 2010.II.01.019

Pilot-experiment om te bepalen of door verneveling van NaPyrion het aantal resistente Staphylococcus aureus bacteriën in varkens verminderd kan worden

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, maar heeft daarvoor middelen nodig die deze bacterie kunnen doden, maar niet schadelijk zijn voor varkens. NaPyrion is een stof die bacterie-dodend is en die mogelijk MRSA in varkens en hun omgeving kan verminderen.

Doel/hypothese: Het doel van de studie is om na te gaan of verneveling van NaPyrion in de ruimte waar varkens met MRSA gehuisvest zijn, leidt tot een vermindering van MRSA in de neus van de varkens en in de omgeving van de varkens.

Opzet van onderzoek: MRSA besmette varkens worden gekocht bij een varkensbedrijf waarvan de onderzoekers weten dat er veel MRSA voorkomt. Deze dieren worden net voor het experiment naar de stallen van de onderzoekers gebracht. In een van de stallen wordt NaPyrion verneveld en in de controle-stal vindt geen behandeling plaats. Aansluitend aan de behandeling worden dieren met een wattenstokje in de neus bemonsterd voor MRSA. Ook nemen ze monsters uit de omgeving van de dieren met een stofdoek. Deze wordt daarna geanalyseerd (voor MRSA). Als de stof NaPyrion werkzaam is, verwachten de onderzoekers zowel in de varkens als in de omgeving een vermindering van de hoeveelheid MRSA.

Titel studie: Prevalentie C: canimorsus bij varkens, runderen, paarden, honden en katten

DEC nummer: 2010.II.01.020

Voorkomen van Capnocytophaga canimorsus in mond van varken, rund, paard, hond en kat.

Achtergrond: C. canimorsus kan een zoonose veroorzaken (overdracht naar mens) na bijt- of krabincidenten met honden en/of katten of andere diersoorten. Er is weinig bekend over de aanwezigheid van deze bacterie in de mond van dieren.

Doel/hypothese: Bepalen van de aanwezigheid van Capnocytophaga canimorsus bij varken, rund, paard, hond en kat.

Opzet van onderzoek: Bij verschillende diersoorten varken, paard, rund, hond en kat zal via een swab een speekselmonster van een dier worden genomen. De aanwezigheid van C. canimorsus zal in dit monster worden bepaald.

Titel studie: Onderzoek naar de werking van ontstekingsremmers/antioxidantia voor de behandeling van luchtzakontsteking bij vleeskuikens geïnfecteerd met *Escherichia coli*
DEC nummer: 2010.II.01.021

Onderzoek naar de werkzaamheid van ontstekingsremmers bij vleeskuikens lijdend aan door een virus geïntroduceerde bacteriële ontsteking

Achtergrond: De bacterie (*E. coli*) is één van de belangrijkste ziekteverwekkers bij vleeskuikens. Vleeskuikens worden bij besmetting met deze bacterie behandeld met antibiotica. Om antibioticaresistentie tegen te gaan wordt gezocht naar de werkzaamheid van ontstekingsremmers/antioxidantia.

Doel/hypothese: Ontstekingsremmers zijn werkzaam tegen een bacteriële infectie.

Opzet van onderzoek: Acht groepen vleeskuikens die lijden aan bacteriële infectie die ontstaan is na toedienen van een virus (duo infectie) worden behandeld met verschillende ontstekingsremmers of antioxidantia. Een niet behandelde groep vleeskuikens en een groep vleeskuikens die behandeld is met een veelvuldig gebruikt antibioticum worden ter controle meegenomen.

Titel studie: Continued evaluation of the Efficacy of the Circuport Totally Implantable Hemodialyse Access systems. A pilot animal feasibility study
DEC nummer: 2010.II.01.022

Evaluatie van de veiligheid en efficiëntie van de Circuport systeem (aanprikknop).

Achtergrond: De populatie van dialysepatiënten is in de laatste 3 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 van onderzoek: Met dit 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.

Vergadering 17 februari 2010

Titel studie: Regulatie van FOXO transcriptie factoren door post-translationele modificaties
DEC nummer: 2009.II.02.011/v1

Antilichamen genereren in konijnen om de betreffende post-translationele modificaties (PMTs) verder te bestuderen in vivo

Achtergrond: Forkhead boxO (FOXO) transcriptiefactoren zijn betrokken bij cellulaire processen, zoals celcyclus en apoptoseregulatie, celmetabolisme, regulatie en controle van cellulaire oxidatieve stress. Regulatie van FOXO vindt primair plaats dmv PTMs. Hiervan hebben de onderzoekers een aantal geïdentificeerd (te weten phosphorylering, acetylering, ubiquitineren, methylering, parylering, sumo-ylering, hydroxylering). De 'in house' gesynthetiseerde PMT gemodificeerde peptiden worden gebruikt om phospho-specifieke antilichamen in konijnen te genereren zodat PMTs verder bestudeerd kunnen worden.

Doel/hypothese: Opwekken van antilichamen voor wetenschappelijk onderzoek tegen specifieke eiwitmodificaties. Met deze antilichamen kan PTM-turnover in cellen en weefselkweek systemen gemeten worden tijdens verschillende experimentele condities.

Opzet van onderzoek:

- 1 Pre-immuun bloedafname, 5 ml
- 2 Immunisatie: Subcutane injectie met mengsel antigeen en Freund's complete adjuvans
- 3 Booster: Subcutane injectie met mengsel antigeen en Freund's incomplete adjuvans
- 4 Bloedafname (5 ml)
- 5 Booster 2: Subcutane injectie met mengsel antigen en Freund's incomplete adjuvans
- 6 Plasmaforese

Voor het opwekken van poly-clonale antilichamen is het konijn de diersoort van keuze. Alternatief kan bv zijn de geit, maar een geit (-) geeft doorgaans lagere kwaliteit en (-) hoeveelheden die niet nodig zijn, zodat de kans groot is dat veel ongebruikt verdwijnt of wordt opgeslagen zonder gebruikt te worden.

Titel studie: Rol van immuun remmende eiwitten bij stafylokokken infectie in geïmmuniseerde gastheer
DEC nummer: 2010.II.01.023

Rol van afweer remmende eiwitten bij stafylokokken infectie in gevaccineerde levende wezens

Achtergrond: Recent is ontdekt dat bacteriën eiwitten uitscheiden waarmee de eerstelijns van het afweersysteem van de gastheer wordt geremd. Hierdoor kunnen de bacteriën zich vermenigvuldigen en verspreiden nog voordat de tweedelijns van het afweersysteem in actie kan komen om ze te vernietigen. Dit doen deze eiwitten ondermeer door remming van het opruimen van bacteriën door afweercellen. Om dit proces te kunnen onderzoeken is het noodzakelijk dat de gastheer beschikt over antilichamen tegen de bacterie.

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 het opruimen van bacteriën door de afweercellen kunnen remmen, mits er voldoende antilichamen in het bloed voorkomen.

Opzet van onderzoek: Voor toekomstige toepassingen is kennis van het gedrag van deze eiwitten in vivo (in muizen) noodzakelijk. Tijdens het onderzoek proberen de onderzoekers middels deze pilotstudie allereerst antistoffen tegen de bacterie op te wekken. Zodra de dieren over voldoende antilichamen beschikken, zullen ze in deze dieren een model opzetten voor een infectie.

Titel studie: Het functioneren van FcgammaRI in 4.1G deficiënte muizen DEC nummer: 2010.II.02.024

Hoe 4.1G de functie van FcgammaRI beïnvloedt

Achtergrond: Antigeen presentatie is een mechanisme dat een belangrijke rol speelt bij de vorming van een goede immunoreactie. FcgammaRI is een eiwit dat onder andere voor efficiënte antigeen presentatie kan zorgen van onder andere bacteriën, virussen en mogelijk tumoren.

Doel/hypothese: De onderzoekers vermoeden dat een eiwit in de cel, 4.1G, een rol speelt bij de door FcgammaRI gemedieerde antigeen presentatie. Ze weten al dat FcgammaRI en 4.1G in de cel aan elkaar binden. Mogelijk geeft 4.1G signalen door van FgammaRI om voor antigeen presentatie te zorgen.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers willen cellen uit het beenmerg gebruiken van muizen die geen 4.1G hebben. Ze kweken deze cellen op en gaan vervolgens de functie van FcgammaRI bekijken in deze cellen en vergelijken met cellen van muizen die wel 4.1G hebben.

Titel studie: Transmissies en klinische core na intranasale infectie met *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 1536 DEC nummer: 2010.II.02.025

*Onderzoek naar de relatie tussen overdracht van *Actinobacillus pleuropneumoniae* na infectie en het voorkomen van klinische verschijnselen*

Achtergrond: *Actinobacillus pleuropneumoniae* (App) is een veel voorkomende besmettelijke longaandoening bij varkens en veroorzaakt economische schade, gebruik van antibiotica en aantasting van het welzijn. Om de ziekte efficiënt te kunnen beheersen is meer inzicht nodig t.a.v. de verspreiding

Doel/hypothese: Het bestuderen van de invloed van de mate van klinische verschijnselen op de mate van voorkomen van klinische verschijnselen bij contactdieren en op de mate van overdracht van de bacterie naar andere varkens.

Opzet van onderzoek: In 10 herhaalde paartjes experimenten met Cd/Cd biggen, wordt een varken in de neus geïnfecteerd en bij een contactdier geplaatst. Frequent genomen monsters van neus, keelamandel en bloed worden onderzocht om de verspreiding in kaart te brengen. Twee maal daags klinisch onderzoek van de dieren wordt gerelateerd aan de verspreiding van de bacterie.

Titel studie: Does Nrf2 activation reduce vascular oxidative stress and enhance EPC mobilization in diabetic mice?

DEC nummer: 2010.II.02.026

Kan Nrf2 de oxidatieve stress in de vaatwand en het aantal circulerende endotheliale voorloper cellen in diabete muizen verbeteren?

Achtergrond: Zuurstofradicalen hebben een negatieve invloed op cellen in de vaatwand en het aantal endotheel stamcellen in het bloed, waardoor hart- en vaatziekten kunnen ontstaan. Het eiwit Nrf2 zorgt voor productie van antioxidant enzymen die zuurstofradicalen kunnen uitschakelen. Nrf2 kan worden geactiveerd door verschillende chemische stoffen die onder andere in groente en fruit zitten.

Doel/hypothese: Activatie van Nrf2 zal de verdediging tegen zuurstof radicalen in de vaatwand en het aantal endotheel stamcellen in het bloed verhogen. Dit zal de gezondheid van bloedvaten in diabete muizen verbeteren, waardoor ze minder hart- en vaatziekten zullen ontwikkelen. Het uiteindelijke doel is om via Nrf2 de gezondheid van bloedvaten in de mens te verbeteren

Opzet van onderzoek: Bloed zal worden afgenomen bij diabete en niet-diabete muizen vóór en na injectie van Nrf2 activerende stoffen, waarna het aantal endotheel stamcellen in het bloed zal worden geteld. Nadat de muizen gedood zijn zullen beenmerg en aorta worden geïsoleerd en activatie van het Nrf2 systeem worden gemeten. Effecten op cellen in de vaatwand en op endotheel stamcellen uit het beenmerg zijn alleen in proefdieren te bepalen, omdat de complexe fysiologie in levende organismen niet in het lab na te bootsen is.

Titel studie: Epidemiology and pathogenesis of Streptococcus suis in pigs

DEC nummer: 2010.II.02.027

Onderzoek naar effect van behandeling met bacteriofaag lysines op verspreiding, uitscheiding en ziekmakend vermogen van Streptococcus suis serotype 9 bij biggen

Achtergrond: Infecties met de bacterie Streptococcus suis serotype 9 veroorzaken wereldwijd veel ziekte en sterfte bij biggen en leiden tot veel antibiotica-gebruik in de varkenssector.

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 door bacteriofagen geproduceerde stoffen (lysines). Bacteriofagen zijn virussen die heel specifiek bacteriën ziek maken of doden.

Doel/hypothese: Bepalen van effect van behandeling met faag lysines bij met S.suis serotype 9 besmette biggen op S.suis groei op mondslijmvlies, ontwikkeling van ziekteverschijnselen en bovendien op het optreden van overdracht van de bacterie tussen hokgenoten (=transmissie). De vooronderstelling is dat behandeling met bacteriofagen lysines zal leiden tot verminderde bacteriegroei, transmissie en ziekte.

Opzet van onderzoek: Om gegarandeerd S.suis vrije biggen te hebben, worden ze verkregen via keizersnede en met kunstmelk, onder strict 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 in 2 afdelingen 5 besmette biggen bij 5 niet besmette biggen bij elkaar geplaatst. De biggen in een afdeling worden enkele dagen met lysine behandeld, in de andere afdeling met een placebo. Bij alle biggen wordt de gezondheidstoestand dagelijks geobserveerd, worden 2 bloedmonsters genomen en gedurende 2 weken worden er dagelijks speeksel of amandel-monsters genomen.

Titel studie: Anti-inflammation therapy with siRNA in murine antibody induced rheumatoid arthritis models.

DEC nummer: 2010.II.02.028

A SiRNA als ontstekingsremmende therapie in een antilichaam geïnduceerd reumatoïde artritis model

Achtergrond: Reumatoïde artritis (RA) is een chronische ontsteking die ongeveer 1% van de wereldbevolking treft. Na tientallen jaren van onderzoek zijn de pathogenese en het onderliggende mechanisme van deze ziekte nog steeds niet bekend. Er bestaan therapieën en verzachtende behandelingen voor RA, er is echter algemeen bekend dat deze de ziekte niet genezen. Een goed model om therapeutische effecten van nieuwe medicijnen en therapieën te testen blijkt het collageen geïnduceerde artritis in muizen. In meerdere studies is aangetoond dat siRNA moleculen een hoge effectiviteit hebben bij het remmen van ontstekingscellen welke RA induceren.

Doel/hypothese: Het doel van dit experiment is de effectiviteit aantonen van verschillende polymeer gebaseerd siRNA systemen voor de behandeling van ontstekingen bij RA. De hypothese is dat complexen van siRNA met polymeren veel efficiënter zijn dan 'naakte' siRNA moleculen in de behandeling van ontstekingen.

Opzet van onderzoek: Dag 0: iv injectie van 200ml/muis met een antroge-CIA monoclaal antilichaam cocktail; Dag 3: IP injectie met 100 ml LPS14. En injecties in de rechter knie en elleboog met polyplex gebaseerde polymeren en anti-TNF alfa siRNA; Dag 5: Tweede injectie in de rechter knie en elleboog met polyplex gebaseerde polymeren en anti-TNF alfa siRNA; Dag 7: Euthanasie.

Ontstekingsreacties spelen een cruciale rol bij ontstekingremmende medicijnen. Hiervoor is het nodig om deze te testen in een complexer model dan celkweek.

Titel studie: Discovery and development of pharmacological compounds for the treatment of arrhythmia triggers

DEC nummer: 2010.II.02.029

Ontdekking en ontwikkeling van farmacologische medicamenten voor de behandeling van aritmie triggers

Achtergrond: Torsades de Pointes (TdP), een ernstige en potentieel levensbedreigende hartritmestoornis, is een gevaarlijke bijwerking die kan optreden bij het gebruik van diverse medicijnen. Het zogenoemde "methoxamine konijn" (onder narcose en voorbehandeld met methoxamine) is een geschikt en algemeen geaccepteerd diemodel waarin getest kan worden of medicamenten TdP veroorzaken. Voordat dit diemodel gebruikt kan worden naast het cAVB honden model (honden met een complete hartblok), zullen pro-aritmische effecten en actiemechanismen geïnduceerd door positieve en negatieve controle medicamenten in het methoxamine konijn model vergeleken moeten worden met historische data van het cAVB honden model.

Doel/hypothese: 1. Onderzoeken of dofetilide in staat is TdP te induceren in het geanestheerde methoxamine konijn-model, vergeleken met resultaten verkregen uit vergelijkbare studies uitgevoerd met cAVB honden; 2. Onderzoeken of Moxifloxacin geen TdP induceert in het geanestheerde methoxamine konijnmodel, vergeleken met resultaten verkregen uit vergelijkbare studies uitgevoerd in het cAVB honden model.

Opzet van onderzoek: Aritmieën zijn een complexe uiting van meerdere factoren zowel op cellulair niveau als op de elektrische geleiding van het gehele hart in vivo. Daarom is het belangrijk dat pro-aritmische effecten van drugs in vivo wordt getest in een geschikt diemodel. Omdat het elektrische systeem van het konijnenhart erg veel lijkt op die van de mens, is het geanestheerde methoxamine konijn een geschikt diemodel. Deze konijnen zullen behandeld worden met dofetilide (positieve controle) en moxifloxacin (negatieve controle). De resultaten zullen vergeleken worden met het cAVB honden model. Aan de hand hiervan kan bepaald worden of het methoxamine konijn gebruikt kan worden naast het cAVB honden model.

Titel studie: The role of Smad3 inhibition after acute myocardial infarction in the mouse heart
DEC nummer: 2009.II.02.010

Smad3 remming na hartinfarct in de muis

Achtergrond: Transforming Growth Factor beta (TGFb) 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 TGFb signaal doorgeeft aan de cel, vervult hierin een sleutelrol. Het remmen van Smad3 kan hierdoor een belangrijke bijdrage leveren aan het beperken van schade 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 een 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 toedieningsschema's toe te passen en te kijken naar het verschil in functie van het hart na hartinfarct na 4 weken.*

Titel studie: heat shock protein specific regulatory T cells
DEC nummer: 2010.II.02.030 (oud nr. 2009.II.05.041)

De rol van regulatoire T cellen in reumatoïde artritis

Achtergrond: "Heat shock" eiwitten spelen een belangrijke rol in reuma. De onderzoeker bekijken afweercellen (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 door deze onderzoekers 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 afweercellen in reumapatiënten (in dit geval muizen) de ziekte vermindert.

Opzet onderzoek: 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: Repetitive Stem Cell Injections in Mice with Chronic Myocardial Ischemia
DEC nummer: 2010.II.02.031

Dubbele stamcel injecties in een chronisch muismodel van hartinfarct

Achtergrond: Om verloren weefsel in het hart te vervangen na een hartaanval zijn stamcellen nodig. Injecties van beenmerg stamcellen in het hart geven zowel bij diersmodellen als bij patiënten een tijdelijke verbetering van hartfunctie. Om dit effect langdurig te maken kunnen dubbele injecties gegeven worden in de tijd. Daarnaast is het belangrijk dat dit onderzocht wordt in een chronisch model en niet in een acute fase infarctmodel. In de kliniek is dit onmogelijk om patiënten direct te injecteren aangezien de cellen in het lab in kweek moeten om te expanderen. Tegen die tijd is de schade in het hart anders dan in de acute fase.

Doel/hypothese: Dit onderzoek heeft als doel om te kijken of het tijdelijke effect van stamcellen een langdurig effect kan worden door het geven van twee injecties op verschillende tijdstippen na een hart aanval bij muizen. Hypothese is dat 2 injecties een groter en langer effect hebben dan één injectie op één tijdstip.

Opzet onderzoek: Voor dit onderzoek gebruiken de onderzoekers muizen waarbij ze een hartinfarct nabootsen. 30 dagen na een hartinfarct krijgen de muizen de eerste injectie; beenmergstamcellen/mesenchymale stamcellen of placebo. 30 dagen na de eerste injectie krijgen de dieren een tweede injectie met of beenmerg/mesenchymale cellen/placebo. Vervolgens wordt na 2 maanden naar de parameters gekeken die representatief zijn voor de hartfunctie.

Titel studie: Isolation of porcine cardiomyogenic progenitor cells (CMPC) and mesenchymal stromal cells (MSC) from newborn pigs
DEC nummer: 2010.II.02.032

A Isoleren van stamcellen uit beenmerg en hart van pasgeboren varkens

Achtergrond: Een myocardinfarct ontstaat doordat een gedeelte van het hart onvoldoende bloed krijgt, waardoor dit deel afsterft. Herstel van het infarct is niet mogelijk en de pompkracht van het hart vermindert. Men heeft aangetoond dat er functieverbeteringen in het hart optreden na beenmergtransplantaties, wat een (kleine) stap voorwaarts is in de behandeling van een myocard infarct. Stamcellen in het transplantaat dragen mogelijk hiertoe bij. Echter, het mechanisme is nog niet duidelijk. Daarom is het noodzakelijk dat onderzoek in een preklinisch model wordt gedaan. Hiervoor zullen stamcellen worden geïsoleerd en gekarakteriseerd uit een volwassen en jong varkenshart.

Doel/hypothese: Isoleren van stamcellen uit het hart en beenmerg van een pasgeboren varken. De frequentie van stamcellen in jong weefsel is hoog, zodoende zal isoleren van voldoende stamcellen makkelijker te realiseren zijn dan uit volwassen weefsel. Verder zal karakterisatie van deze cellen voor het preklinische werk relatief makkelijker kunnen gebeuren dan van volwassen cellen.

Opzet van onderzoek: De frequentie van stamcellen in een pasgeboren varkenshart/beenmerg is aanzienlijk hoger dan in volwassen weefsel. Dit vergemakkelijkt de isolatie en karakterisatie van deze stamcellen. Door gebruik te maken van verschillende oppervlaktemarkers aanwezig op stamcellen, zullen verschillende cellen worden geïsoleerd. Wanneer duidelijk is welke oppervlaktemarker representatief is voor de stamcel die gezocht wordt, zullen de onderzoekers dit toepassen op het volwassen hartweefsel. Het preklinische onderzoek zal dan uiteindelijk met volwassen cellen worden uitgevoerd.

Titel studie: Blood collection in mice
DEC nummer: 2010.II.02.033

Collaterale vaatvorming

Achtergrond: Een nieuw medicijn biedt mogelijk een nieuwe behandelmethode na een hartinfarct. Om meer informatie te verkrijgen over de werking van dit medicament op de cellen in het bloed is het noodzakelijk proeven te doen met echt muizenbloed

Doel/hypothese: Behandeling met dit medicament zorgt voor een hoger aantal aanwezige cellen die ter plekke haar werk kan doen. Om het mechanisme hierachter te verklaren zijn er proeven op het lab nodig die de onderzoekers meer kunnen vertellen over hoe deze cellen uit het bloed ter plaatse komen en waarom.

Opzet van onderzoek: Voor de hierboven beschreven proeven is echt muizenbloed nodig. Om dit bloed te verkrijgen zullen de muizen verdoofd worden waarna het bloed wordt afgenomen.

Titel studie: Does CD200 influence intestinal ademonia development in APC-Min/+ mice?
DEC nummer: 2010.II.02.034

Heeft CD200 effect op de ontwikkeling van darmtumoren in muizen?

Achtergrond: Het immuunsysteem bevat vele mechanismen voor juiste activatie en remming, waarvan de receptoren van het afweersysteem deel uitmaken. De CD200 receptor

(en zijn bindingspartner CD200) reguleren afweerreacties door deze te remmen, o.a. gedurende virale infecties of auto-immuunziekten. Recentelijk hebben de onderzoekers waargenomen dat het ontbreken van CD200 huidtumorvorming in muizen remt. Zij vermoeden dat deze waarneming ook voor andere typen tumoren geldt.

Doel/hypothese: Door de waarneming dat het ontbreken van CD200, huidtumorvorming in muizen remt, vermoeden de onderzoekers dat CD200 de afweerreacties tegen tumoren beïnvloedt. Zij zullen dan ook de mogelijke rol van CD200 in darmtumor-ontwikkeling bestuderen.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers hebben muizen die geen CD200 hebben, gekruist met muizen die een gemuteerd APC gen hebben. Muizen met een gemuteerd APC gen ontwikkelen op den duur darmtumoren. De muizen die ontstaan uit de kruising, zullen zowel CD200 missen als ook een gemuteerd APC gen hebben (en zullen dus eveneens darmtumoren ontwikkelen). De onderzoekers zullen vervolgens de muizen 3,5 maanden oud laten worden, waarna zij hen doden om de hoeveelheid darmtumoren vast te stellen.

Titel studie: RTE: Fact of fiction?
DEC nummer: 2007.II.03.086

Bestaat er een aparte, kortlevende Recente Thymus Emigranten (RTE) populatie?

Achtergrond: 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 te 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 van onderzoek: De thymus van pups wordt getransplanteerd naar volwassen muizen. Op verschillende dagen na transplantatie worden de muizen gedood 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: Wat is het effect van het preventief of therapeutisch toedienen van prebiotica en/of prebiotica op de Th-1 gemedieerde vaccinatierespons
DEC nummer: 2007.II.08.186

Achtergrond: Bij bijvoorbeeld zuigelingen is er sprake van een immuunsysteem dat nog niet volledig ontwikkeld is.

Doel/hypothese: Als aangetoond kan worden dat en hoe pre- en probiotica de vaccinatieresponsen kunnen verbeteren, zou dit gemakkelijk toegepast kunnen worden in de vorm van verbeterde klinische voeding en babyvoeding.

Titel studie: Role of NK cells in the defence against avian influenza infection

DEC nummer: 2010.II.02.036

De rol van natuurlijke killer cellen in de afweer reactie van kippen tegen het kippen griepvirus of influenza virus.

Achtergrond: De vraag die de onderzoekers zich stellen is of het soort influenzavirus effect heeft op de killer celreactie in het luchtwegstelsel van de kip. Wanneer een ziekteverwekker het lichaam binnenkomt, reageert het afweer systeem direct door killer cellen te activeren die deze ziekteverwekker kunnen doden. In de muis en in de mens zijn deze cellen uitgebreid beschreven, maar in de kip is er nog weinig bekend over deze cellen. De onderzoekers weten uit vorig onderzoek dat op 1 en 3 dagen na infectie met een vaccinvirus veel van deze cellen de longen binnen gaan. Ze willen nu bestuderen of hetzelfde gevonden wordt als ze een virus stam gebruiken die in het veld gevonden is.

Doel/hypothese: Is de reactie van de natural killer cellen in de long van de kip afhankelijk van de stam van het influenza virus of niet en is er sprake van een algemene uniforme respons tegen dit virus.

Opzet van onderzoek: Om de interactie tussen een ziekteverwekker en het dier te kunnen bestuderen is het gebruik van proefdieren niet te vermijden. Het nabootsen van een long met bijbehorende bloed in- en uitstroom is in deze tijd nog niet mogelijk. Vandaar dat de onderzoekers kippen gaan infecteren met het virus en op verschillende dagen na de toediening de dieren doden. Vervolgens halen ze de verschillende organen uit het dier. Op het laboratorium halen ze cellen van het immuun systeem uit de longen. Deze cellen gaan ze karakteriseren, tellen en ze testen de natural killer activiteit (dat is de mate waarin de cellen virus geïnfecteerde cellen kunnen doden). Via deze reactie wordt de infectie gereduceerd.

Titel studie: The influence of mast cell derived AREG on regulatory T-cell in suppression of contact hypersensitivity

DEC nummer: 2010.II.02.037

UV-B licht gemedieerde immuun tolerantie

Achtergrond: Het is nog steeds niet bekend hoe UV-B licht de immuunreactie in de huid kan remmen. Het is wel bekend dat cellen in de huid, de zo geheten mest cellen, een grote rol spelen bij huid ontstekingen. En men heeft gezien dat in de huid ontsteking gedempt kan worden met behulp van zo genoemde regulatoire T-cellen. Daarnaast is het bekend dat UVB licht deze regulatoire T-cellen kan activeren zodat de ontsteking verminderd wordt.

Doel/hypothese: De onderzoekers argumenteren dat mestcellen een bepaalde groeifactor, Amphiregulin (AREG), uitscheiden die regulatoire T-cellen in staat stelt om ontsteking in de huid te remmen.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers willen muizen die geen mest cellen hebben en muizen die geen AREG hebben, gebruiken, om te onderzoeken als mest cellen UVB licht hebben gehad of ze dan AREG maken en regulatoire T-cellen aanzetten. Daarnaast willen ze zien of deze regulatoire T-cellen de ontsteking in de huid verminderen.

Vergadering 17 maart 2010

Titel studie: 1. Mitotic regulation of organelle inheritance 2. Role of rab27a and effector proteins in haematopoietic cells

DEC nummer: 2010.II.03.038

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

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 te 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: 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. In een eerdere studie is gebleken dat bij papegaaien - in tegenstelling tot andere dieren en mensen - geen goede opname vanuit de darmen optreedt. Dit onderzoek stelt vast of een hogere dosering wel leidt tot meetbare spiegels in het bloed.

Opzet van onderzoek: Bij 4 gezonde grijze roodstaartpapegaaien wordt paroxetine eenmalig en langdurig (1 maand) toegediend via de bek. Vervolgens wordt in beide situaties op gezette tijdstippen een kleine hoeveelheid bloed afgenomen om de concentratie van de stof 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, 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: Een pilot studie om aan te tonen dat het innate immuun systeem een rol kan spelen bij het voorkomen van IBV-geïnduceerde ziekte in een kip

DEC nummer: 2010.II.03.039

Ontwikkeling van nieuwe preventie strategieën tegen Infectious Bronchitis Virus (IBV) in de kip

Achtergrond: Infectieuze Bronchitis Virus (IBV) in de kip is een respiratoire virale infectie die grote economische schade veroorzaakt en de gezondheid en welzijn van de kip ernstig aantast. De huidige vaccins voldoen niet om kippen tegen IBV te beschermen. Om nieuwe vaccins te ontwikkelen is meer kennis nodig over hoe IBV de kip ziek maakt. Dit onderzoek zal zich richten op de bijdrage van de innate immuunrespons, waarvan in de kip nog weinig bekend is. Het voorgestelde onderzoek kan leiden tot nieuwe preventiestrategieën tegen IBV, zoals vaccins en drugs, waardoor de gezondheid en welzijn van kippen toe zal nemen.

Doel: Het bestuderen van de afweer in kippen kan aanwijzingen geven over hoe nieuwe strategieën kunnen worden ontwikkeld om IBV infecties te voorkomen.

Hypothese: door het stimuleren van cellen die de immuunrespons kunnen remmen (MDSCs) zal ziekte veroorzaakt door IBV verminderd kunnen worden.

Opzet van onderzoek: Voordat kippen worden geïnfecteerd met IBV, zal de helft van de kippen worden behandeld met lipopolysaccharide (LPS) om een bepaald type cellen van het immuunsysteem (MDSCs) te stimuleren. De klinische symptomen na IBV infectie zullen worden vergeleken tussen de LPS groep en de controle PBS groep. Tevens zal op celniveau worden gekeken naar de aanwezigheid van MDSCs in organen en bloed. Omdat geschikte modellen om de rol van afweer bij infecties te bestuderen niet voorhanden zijn, zijn proefdieren nodig voor deze studie.

Titel studie: Training muis myocard infarct model DEC nummer: 2010.II.03.040

Training muis myocardinfarct model

Achtergrond: Gezien de hoge incidentie van hartfalen in de westerse wereld, vaak ten gevolge van een hartinfarct, en de beperkte behandelingsmogelijkheden is het belangrijk dat onderzoek plaats vindt naar nieuwe therapieën. Het gebruik van het muis myocard infarct model heeft een grote rol in verschillende projecten die trachten te begrijpen wat er gebeurd na een myocard infarct. Wanneer men het proces beter begrijpt kan daaruit voor de patiënt een betere genezing gedestilleerd worden.

Doel/hypothese: Doel is om beginnende onderzoekers op te leiden, zodat zij zelfstandig het muis myocardinfarct kunnen toepassen in hun onderzoek.

Opzet van onderzoek: Onder begeleiding aanleren van de micro-chirurgische operatie om een myocard infarct te induceren in een levende muis. Deze muis kan, indien de operateur voldoende vaardigheid heeft, maximaal 7 dagen worden vervolgd om zo de kwaliteit van de operatie (sterfte als indicator) te monitoren. In eerste instantie zal de muis direct worden getermineerd na afloop van de operatie, als deze nog onder narcose is.

Titel studie: GSK-3beta blockade to enhance renal regeneration DEC nummer: 2009.II.03.015

Remmen van het enzym GSK-3beta om nierherstel te bevorderen

Achtergrond: Acute nierschade komt veel voor in het ziekenhuis en een aanzienlijk deel van de 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.

Doel/hypothese: 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 van 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: Analyse van regulatiemechanismen van antigeenpresentatie en exosoom secretie en van de immunologische impact van regulatie met behulp van in vitro modelsystemen
DEC nummer: 2007.II.02.064

Oppervlakte-eiwit uitwisseling tussen afweercellen: Analyse van het mechanisme en de biologische relevantie

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 van onderzoek: Voor de studie van oppervlakte-eiwit uitwisseling hebben de onderzoekers 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: targeting tolerance to dendritic cells
DEC nummer: 2010.II.03.041 (was 2007.II.07.164)

Bestuderen van een nieuwe therapie voor artritis, specifiek gericht op cellen van het immuunsysteem.

Achtergrond: Artritis is een chronische ontstekingsziekte. Verschillende cellen van het immuunsysteem spelen een belangrijke rol bij het chronische karakter van deze ziekte. Verschillende onderzoeken hebben laten zien dat het mogelijk is sommige van deze cellen heel gericht te veranderen met behulp van antilichamen. Verder is bekend dat expressie van stress eiwitten verlaagd is bij ouderen en mensen met chronische ontstekingen. Deze gegevens willen de onderzoekers in dit onderzoek combineren tot een nieuwe therapie.

Doel/hypothese: Het combineren van een gerichte therapie tegen cellen van het immuunsysteem met verhoging van de stressresponse en het effect bestuderen op de artritis en op het niveau van de verschillende cellen van het immuunsysteem.

Opzet van onderzoek: Successievelijk zullen de volgende stappen worden gezet:

- 1) bestuderen van het effect van antilichamen gericht tegen immuuncellen op het ontstaan van artritis;
- 2) testen van de antilichamen in dieren met artritis en het effect op individuele cellen;
- 3) testen van de antilichamen in combinatie met de stressresponse gevolgd door gedetailleerde studies op het niveau van het immuunsysteem.

Titel studie: Hoe beïnvloedt de frequentie van humaan interferon beta toediening het ontstaan van de anti-interferon beta antilichaamrespons
DEC nummer: 2010.II.03.042

De invloed van verschillende toedieningsschema's van therapeutisch interferon beta op het ontstaan van een immuunrespons tegen therapeutisch interferon beta

Achtergrond: Eetstoornissen zoals anorexia en obesitas vormen een groot probleem voor de maatschappij, aangezien steeds meer mensen aan een eetstoornis lijden en vanwege de hoge ziektekosten die de behandelingen met zich meebrengen. Het is bekend dat verschillende genen op de een of andere manier verantwoordelijk kunnen zijn voor de

ontwikkeling van deze eetstoornissen. Leptine is hier een goed voorbeeld van. Het wordt aangemaakt door vetcellen en informeert het brein over de energiebalans. Mensen bij wie leptine niet goed werkt, worden vaak obees. Er zijn meerdere genen zoals leptine, maar over hun werking is nog weinig bekend.

Doel/hypothese: Van veel genen is het onbekend hoe zij bijdragen aan de ontwikkeling van eetstoornissen. Door lokaal in het brein de concentraties van genproducten te bepalen en te reguleren door middel van virusinjecties in de rat, wordt er gekeken of het mogelijk is het lichaamsgewicht en de energiebalans te beïnvloeden.

Opzet van onderzoek: Na eventuele experimentele regulatie en bepaling van genexpressie in het brein van ratten, worden de ratten op verschillende diëten gezet (vet & suikerrijk dieet, normaal dieet en restrictie dieet) en gevolgd. Er wordt ondermeer gekeken naar de effecten op genexpressie lichaamsgewicht, -temperatuur en voedselinname die de experimentele regulatie heeft. Deze processen zijn alleen te bestuderen in een intact dier, waardoor het gebruik van cellijnen of computermodellen helaas niet mogelijk is.

Titel studie: The immune modulating effect of microbionics on immune parameters during RSV infection in a c57bl/6 mouse model.

DEC nummer: 2010.II.03.043

Studie naar het effect van oligosacchariden (suikers) op immuniteit getest in infectiemodellen in de muis.

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 reactie 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 is nog onduidelijk. In dit onderzoek willen de onderzoekers het werkingsmechanisme van verschillende suikergroepen bestuderen. Dit doen ze m.b.v. een viraal infectie model in de muis.

Doel/hypothese: 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.

Opzet van onderzoek: In dit onderzoek willen de onderzoekers het werkingsmechanisme van verschillende suikergroepen bestuderen. Dit doen ze in een viraal infectiemodel in muizen. Deze muizen worden op een dieet gezet waar deze suikers in zitten. Daarna krijgen deze dieren een virale infectie. Na de infectie kijken de onderzoekers naar de ontwikkeling van de immuunreactie tegen het virus en hoe zich dit uit in functionele symptomen.

Titel studie: The immune modulating effect of a special mixture of prebiotics and fish oil on immune parameters during a severe RSV infection in a c57bl/6 mouse model.

DEC nummer: 2010.II.03.044

Studie naar het effect van oligosacchariden (suikers) op immuniteit getest in een muis infectiemodel.

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 reactie 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).

Visolie is rijk aan vetzuren. Van vetzuren is aangetoond dat deze immuun regulerende werkingen kunnen hebben. Vooral het onderdrukken van chronische inflammatoire darmaandoeningen wordt in relatie gebracht met het nuttigen van vetzuren.

Doel/hypothese: Het toevoegen van visolie(vetzuren) aan de oligosacchariden geeft een versterkend effect op het onderdrukken van de immuunreactie in een infectie model. 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.

Opzet van onderzoek: In dit onderzoek willen de onderzoekers het mogelijk toegevoegde/versterkende effect van visolie op de immuunmodulerende werking van oligosacchariden bestuderen. Dit doen ze (wederom) in een viraal infectiemodel in muizen. Deze muizen worden op een dieet gezet waar de combinatie van visolie/suikers in zitten. Daarna krijgen deze dieren een virale infectie. Na de infectie kijken de onderzoekers naar de ontwikkeling van de immuun reactie tegen het virus en hoe zich dit uit in functionele symptomen.

Titel studie: arteriogenese en ouderdom - onderzoek naar mechanisme DEC nummer: 2010.II.03.045

Arteriogenese en ouderdom

Achtergrond: Collateralen zijn omleidende bloedvaten die zich ontwikkelen om een afsluiting in een slagader heen en zodoende weefsel behoeden voor zuurstoftekort. Oude muizen zijn veel slechter in staat deze omleidende vaten te vormen, terwijl juist op hoge leeftijd vaatafsluitingen vaker voorkomen (secundair aan slagader verkalking). De onderzoekers hebben aanwijzingen dat zowel het bloed als weefsel betrokken zijn bij deze verslechtering. Welke processen/ stoffen er precies voor verantwoordelijk zijn is echter nog niet bekend en dit willen de onderzoekers nu achterhalen.

Doel/hypothese: Onderzocht wordt waarom oude muizen slechtere collateralen ontwikkelen.

Opzet van onderzoek: 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 dit proces beïnvloed wordt door de leeftijd is niet duidelijk en dit aspect willen de onderzoekers nu bekijken in weefsel en bloed. De laboratoriummuis is geschikt hiervoor, omdat ze genetisch identiek zijn en de onderzoekers daardoor met kleine variatie in de resultaten bloed en weefsel kunnen bestuderen. De muizen zijn goed in staat collateralen te ontwikkelen, zodat verminderde groei op hoge leeftijd niet tot problemen gaat leiden.

Titel studie: Effect van Wnt signalering op de regulatie van regulatoire T cellen. DEC nummer: 2010.II.03.046

Regulatiemechanismen van regulatoire T cellen

Achtergrond: Regulatoire T cellen spelen een grote rol in het immuunsysteem. Goed werkende regulatoire T cellen remmen de cellen die auto-immuunziekten, zoals reumatoïde artritis, veroorzaken. Niet goed functionerende regulatoire T cellen kunnen leiden tot het krijgen van auto-immuunziekten.

Hoe deze regulatoire T cellen worden aangestuurd door het immuunsysteem is nog onduidelijk. Deze kennis is belangrijk voor het ontwikkelen van nieuwe therapieën voor het behandelen van auto-immuunziekten. Labonderzoek heeft laten zien dat activering van een aansturingsmechanisme een invloed heeft op de functie van regulatoire T cellen.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is de werking van regulatoire T cellen te beïnvloeden door het activeren van een aansturingsmechanisme in deze cellen. De hypothese van deze studie is dat activering van het aansturingsmechanisme leidt tot minder goed werkende regulatoire T cellen.

Opzet van onderzoek: Om de werking van het aansturingssysteem op de regulatoire T cellen te onderzoeken maken de onderzoekers gebruik van een muismodel waarin chronische artritis wordt verkregen door het inspuiten van humaan kraakbeen. In de normale situatie zorgen regulatoire T cellen voor demping van de artritis scores in dit muismodel.

Twee muizengroepen zullen een medicament ontvangen dat leidt tot de activering van het aansturingsmechanisme van de regulatoire T cellen. Deze groepen zullen vergeleken worden met een onbehandelde groep. Door de muizengroepen met elkaar te vergelijken kan de werking van de regulatoire T cellen onderzocht worden.

Titel studie: De effecten van rook op de ontwikkeling van IBD in een muismodel voor darmontstekingen

DEC nummer: 2010.II.03.047

De effecten van roken op chronische darmontstekingen (IBD)

Achtergrond: Van roken zijn verschillende effecten beschreven op chronische darmontstekingen (IBD).

Doel/hypothese: Het doel is te bestuderen of roken een positief effect heeft (en het mechanisme hiervan) op Dextraan Sodium Sulfaat (DSS) geïnduceerde darmontstekingen in de muis. Tegelijkertijd kunnen ook de effecten van de darmontsteking op de schade in de longen worden bestudeerd.

Opzet van onderzoek: Muizen worden blootgesteld aan 1 week rook (via “whole-body” exposure) en/of behandeld met 2 % DSS voor 5 dagen. Vervolgens wordt de schade in de darmen en in de longen bepaald, met behulp van neutrofiel metingen, histologie en klinische parameters.

Mogelijk kan dit onderzoek leiden tot therapieën die de oorzaak van IBD aanpakken.

Titel studie: Karakterisering van virale envelope eiwitten, die zijn betrokken bij reversibele aanhechting aan siaalzuur-receptor determinanten

DEC nummer: 2007.II.11.219

Karakterisering van virale envelope eiwitten, die zijn betrokken bij reversibele aanhechting aan siaalzuur-receptor determinanten

Achtergrond: De eerste stap van elke virusinfectie is de aanhechting aan de gastheercel. Veel virussen, waaronder influenza, corona- en torovirussen gebruiken siaalzuur als receptor. Siaalzuur komt echter niet alleen voor aan het oppervlak van de beoogde gastheercellen, maar ook op andere plekken in het lichaam. Om irreversibele aanhechting aan dit soort “valse” receptors te voorkomen, zijn de virusdeeltjes van influenza-, corona- en torovirussen voorzien van enzymen die siaalzuurreceptoren kunnen vernietigen. Hoe dit systeem precies werkt, is grotendeels onbekend.

Doel/hypothese: Het karakteriseren van de receptor-bindings en de receptor-vernietigings specificiteit van dit type virale envelope eiwitten. Vervolgens kan er gezocht worden naar inhibitors die potentieel gebruikt kunnen worden als antivirale middelen voor deze 3 typen virussen.

Opzet van onderzoek: Ratten erythrocyten zijn zeer rijk in siaalzuur receptoren. Bij dit onderzoek is gebruik van rode bloedcellen als bron van siaalzuur receptoren essentieel en onvermijdelijk; er zijn vooralsnog geen alternatieven voorhanden.

Titel studie: In vitro stimulation of B lymphocytes by cytokines that are characteristic for different T cell subtypes.

DEC nummer: 2010.II.03.048

Hoe induceren humane therapeutische eiwitten een ongewenste antistofproductie in patiënten? Gedetailleerde studie naar de subsets van immuuncellen die bij dit proces betrokken zijn.

Achtergrond: Meer dan 30% van de geneesmiddelen die op de markt komen zijn humane eiwitten. Helaas induceren deze eiwitten een antistofrespons die tot ernstige bijwerkingen kan leiden. Een bekend eiwit dat een antistofrespons geeft,

is therapeutisch interferon beta, gebruikt bij de behandeling van MS. Het mechanisme dat de antistofrespons onderligt is tot nu toe onbekend. Verschillende typen immuuncellen kunnen ervoor zorgen dat zogenaamde B-cellen antistoffen produceren. De onderzoekers willen in voorgestelde studie bepalen welke immuuncellen de B-cellen stimuleren om antistoffen tegen een therapeutisch humaan eiwit te produceren. Hiervoor gebruiken ze transgene muizen die het humane gen voor dit eiwit in hun genoom hebben.

Doel/hypothese: Het doel van de studie is het bepalen welke immuuncellen de B-cellen kunnen stimuleren om antistoffen tegen een therapeutisch humaan eiwit te produceren.

Opzet van onderzoek: Transgene muizen met het gen voor een humaan eiwit (nl. interferon beta) worden 3 weken behandeld met therapeutisch humaan interferon beta. Op verschillende tijdstippen tijdens de behandeling worden de B-cellen uit een gedeelte van de muizen geïsoleerd. De B-cellen worden vervolgens blootgesteld aan stoffen die de verschillende immuuncellen produceren. Door te kijken welke van deze stoffen de B-cellen aanzetten om antistoffen te produceren, kunnen de onderzoekers bepalen welke immuuncellen betrokken zijn bij het ontstaan van de antistofrespons.

Titel studie: Monitoring the formation of fibrosis during cardiac pressure overload and the relation of fibrosis to arrhythmogeneity.

DEC nummer: 2010.II.03.049

Het proces van verbindweefseling tijdens de ontwikkeling van hartfalen en de relatie tussen het bindweefsel en de kans op ritmestoornissen.

Achtergrond: Ongeveer 50% van patiënten die lijden aan hartfalen, sterft aan een plotselinge dood, vaak veroorzaakt door hartritmestoornissen. Verbindweefseling, een van de veranderingen die optreedt tijdens hartfalen, speelt een belangrijke rol bij ritmestoornissen. Het proces van verbindweefseling is echter nog niet duidelijk. Ook over de relatie tussen het bindweefsel en de kans op ritmestoornissen is weinig bekend. Om verbindweefseling te onderzoeken is het tot nu toe essentieel om biopten te gebruiken. Maar biomarkers (bindweefseleiwitten die terug te vinden zijn in het bloed) zouden mogelijk ook een goede afspiegeling zijn van het bindweefsel in het hart, waardoor biopten overbodig worden.

Doel/hypothese: Het doel van dit onderzoek is om verbindweefseling tijdens het ontstaan van hartfalen te volgen. De hoeveelheid bindweefsel willen de onderzoekers relateren aan de gevoeligheid voor ritmestoornissen. Daarnaast willen ze in dit onderzoek het bindweefsel bepalen met behulp van biomarkers en bekijken of deze een betrouwbare weergave van het bindweefsel in het hart geven.

Opzet van onderzoek: In dit onderzoek worden muizen gebruikt waarin een vernauwing van de aorta wordt aangebracht. Hierdoor ontstaat uiteindelijk hartfalen. Om de twee weken wordt bloed afgenomen om biomarkers te bepalen. Op verschillende tijdstippen in dit proces worden de muizen geëuthanaseerd en de hartjes geanalyseerd om te kijken naar bindweefsel en de kans op ritmestoornissen. Om verbindweefseling in het hart te krijgen is een levend organisme nodig. Dit muizenmodel is een geaccepteerd model voor hartfalen.

Titel studie: Optimalisatie PGP model en het effect van verschillende antagonisten op het werkingsmechanisme van PGP gerelateerd aan COPD.

DEC nummer: 2010.II.03.050

Het effect van verschillende medicijnen op longemfyseem (rokerslong) gerelateerd aan het longafbraakproduct proline-glycine-proline (PGP).

Achtergrond: Longemfyseem wordt gekenmerkt door chronische luchtwegontstekingen met ontstekingscellen in de longen, onomkeerbare luchtwegobstructies en afbraak van longblaasjes waarbij longafbraakproducten vrijkomen. Mogelijk kan dit onderzoek leiden tot vernieuwde therapieën.

Doel/hypothese: Het doel is het bestuderen van de ontstekingscellen in de longen van de muis na toediening van PGP in de long. Tevens wordt onderzocht hoe de effecten van PGP geremd kunnen worden met medicijnen zodat de longschade en ontstekingen behandeld kunnen worden.

Opzet van onderzoek: Muizen krijgen PGP in de longen toegediend. Vervolgens wordt er gekeken naar de luchtweg-functie, de hoeveelheden ontstekingscellen in de longen en de longschade. Tevens worden muizen behandeld met PGP in combinatie met medicijnen zodat onderzocht kan worden hoe PGP ontstekingscellen aantrekt dat tot longschade kan leiden.

Titel studie: Assessment of myocardial viability with magnetic resonance imaging techniques DEC nummer: 2007.II.08.169

M.b.v. MRI inschatten van levensvatbaarheid van de hartspier na een hartinfarct.

Achtergrond: Als een deel van het hart niet goed meer samentrekt is het belangrijk te weten of een bypass operatie of een dotterbehandeling dit kan verhelpen. Met beeldvormende technieken kan worden nagegaan of het weefsel nog levensvatbaar is. MRI wordt hiervoor steeds vaker gebruikt. Wel wordt hiermee de infarctgrootte vaak overschat. We verwachten met Na-MRI een juiste inschatting te kunnen geven van welk deel van het hart normaal is, wat oedemateus en welk deel geïnfarceerd is in een acuut, sub-acuut en chronisch infarctmodel.

Doel/hypothese: De onderzoekers verwachten dat ze m.b.v. ²³Na-MRI onderscheid kunnen maken tussen intra- en extracellulair Na en daarmee een juiste inschatting kunnen geven van de werkelijke schade van de hartspier. D.w.z. welk deel van het hart gezond is, wat oedemateus en welk deel geïnfarceerd is in een acuut, sub-acuut en chronisch infarctmodel.

Opzet van onderzoek: Onderzocht wordt of de onderzoekers de genoemde inschatting van de toestand van de hartspier kunnen verbeteren door in geïsoleerde rattenharten verschillende stadia van oedeem te induceren. Vervolgens willen ze dit met MRI bestuderen en vergelijken met Natrium MRI waarmee de verwachting is dat er wel onderscheid kan worden gemaakt tussen infarct en oedeem. Ten slotte willen ze Natrium MRI gebruiken bij ratten met een hartinfarct, om ook in vivo onderscheid tussen infarct en oedeem te kunnen maken, met als uiteindelijk doel verbetering van de diagnostiek bij patiënten.

Titel studie: Identiek Mucosaal Immuun Systeem? DEC nummer: 2010.II.03.051

Achtergrond: Via de neus en de darmen komen we dagelijks met vele invloeden van buitenaf in aanraking, zowel schadelijke (infecties) als onschadelijke (bijv. pollen of voeding). In deze gebieden is het belangrijk dat het immuunsysteem op deze plekken ons beschermt tegen schadelijke invloeden maar niet tegen ongevaarlijke.

Er is niet veel bekend over de opbouw van dit immuunsysteem in de neus. Kennis van dit specifieke deel kan helpen bij de ontwikkeling van speciale vaccines in de toekomst.

Doel/hypothese: Het in kaart brengen van de specifieke cellen in het immuunsysteem in de neus en die te vergelijken met de cellen die in het immuunsysteem in de darm zitten. Deze immuunsystemen lijken een zelfde functie te hebben, maar over de opbouw is weinig bekend.

Opzet van onderzoek: 1. Welke verschillende subsets van witte bloedcellen kunnen de onderzoekers detecteren in de neus en in de lymfeklieren van de neus. Dit onderzoeken ze door alle cellen te isoleren en te vergelijken met cellen uit de darm en lymfeklieren van de darm.

2. In het tweede deel van de studie gaan ze kijken hoe deze cellen reageren na toediening van een vaccin. Hiertoe geven ze gekleurde vaccines die ze later kunnen terugvinden. De vragen die de onderzoekers hiermee kunnen beantwoorden zijn: welke cellen hebben het vaccin gezien en geeft dit vaccin dan ook bescherming tegen infecties of ontstekingen?

Titel studie: Analysis of T-cell subtypes and their cytokine expression in the skin of healthy horses and horses with IBH

DEC nummer: 2010.II.03.052

Staart- en maneneczeem (SEM) bij paarden

Achtergrond: SEM is een allergische reactie van de huid die bij paarden voorkomt en veroorzaakt wordt door een insectenbeet van *Culicoides* sp.. Dit kan ernstige gevolgen hebben voor het paard, want door de jeuk gaat het paard zichzelf schuren en kan de huid kapot gaan en ontstoken raken. Het is nog steeds niet bekend hoe deze allergische reacties ontstaan en wat voor reacties er plaats vinden in het lichaam. Verder is er ook nog geen goede behandeling.

Het is wel bekend dat cellen in de huid, de zo geheten mestcellen, een grote rol spelen bij huid allergieën, en dat er bij allergieën in andere dieren minder, zo geheten regulatoire T-cellen, aanwezig zijn, die mogelijk allergische reacties kunnen verminderen.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen uitzoeken welke factoren een rol spelen bij staart- en maneneczeem bij paarden om zo nieuwe therapeutische doelen te identificeren.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers willen de verschillen tussen gezonde paarden en paarden die SEM hebben bekijken door een heel klein stukje van de huid na inspuiten van het allergeen te pakken en deze op celniveau precies te analyseren.

Titel studie: Chronische nierfalen (CKD) in muis

DEC nummer: 2010.II.03.053

Chronisch nierfalen in muizen

Achtergrond: Bij chronisch nierfalen (CKD) vermindert de nierfunctie geleidelijk met als eindpunt transplantatie of dialyse. Zonder nierfunctievervanging is leven onmogelijk. Onderzoek heeft uitgewezen dat een hoog zoutdieet, een bloeddruk verhogend middel (Ang II) of een pro-oxidant (L-NNA), of een combinatie hiervan, bij muizen tot verhoogde bloeddruk en overmatige eiwitafscheiding in de urine kan leiden, ook bekende symptomen bij mensen met CKD. In dit onderzoek word de combinatie van deze 3 factoren gegeven om een muizenmodel van CKD te creëren waarin alle bekende CKD symptomen voorkomen. Een muizenmodel van CKD is cruciaal voor het verrichten van mechanistisch onderzoek.

Doel/hypothese: De hypothese is dat door de combinatie van een hoog zout dieet, de toediening van een bloeddruk verhogend middel (Ang II) en een pro-oxidant (L-NNA) er een relevant CKD model in muizen ontstaat.

Opzet van onderzoek: In het experiment word chronisch nierfalen geïnduceerd met nierschade en verhoogde ureum concentraties door muizen op een combinatie van hoog zout en een pro-oxidant (L-NNA) te geven of hoog zout, een anti oxidant (L-NNA) en een bloeddruk verhogend middel (Ang II) te geven. Er zijn geen geschikte in vitro experimenten beschikbaar die dit model kunnen nabootsen.

Titel studie: Dissecting molecular mechanism that determine the functional capacity of regulatory T-cells in vivo

DEC nummer: 2010.II.03.054

Mechanismes om regulatoire T-cellen te reguleren

Achtergrond: Regulatoire T-cellen zijn van groot belang om een juiste immuunregulatie te garanderen, want daaruit blijkt dat misregulatie vaak tot auto-immuunziekten leidt. Modulatie van de transcriptiefactor FOXP3 is cruciaal voor het functioneren van regulatoire T-cellen – tenminste in in vitro proeven. Op welke wijze deze transcriptiefactor zelf gere-

guleerd is, is niet bekend. De onderzoekers hebben ontdekt i) dat de functie van regulatoire T-cellen beïnvloed wordt door modulatie van de stabiliteit van FOXP3 en ii) dat een bepaalde signaal transductiecascade (Wnt-signalling) de stabiliteit van FOXP3 beïnvloedt.

Doel/hypothese: Het globale doel van dit onderzoek is om meer inzicht te krijgen in de manier waarop de functie van FOXP3 gereguleerd wordt en of dit verband houdt met de hoeveelheid en functie van regulatoire T cellen. Onderzocht wordt hoe modulatie van deze transcriptiefactor het immuunsysteem in muizen beïnvloedt.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers willen een bekend model voor gematigde darmontsteking (colitis) in muizen gebruiken om deze vragen te beantwoorden. In dit model worden naïeve CD4 T-cellen in immuundeficiënte muizen ingespoten. Dit veroorzaakt een milde vorm van colitis. Colitis kan voorkomen worden door behalve naïeve CD4 T-cellen ook regulatoire T-cellen in te spuiten. In dit colitis model kunnen de onderzoekers effector en regulatoire T-cellen op basis van celoppervlakte markers onderscheiden en daarom apart behandelen en bestuderen. Het functioneren van de regulatoire T-cellen beïnvloedt de mate van ontsteking en kan daarom d.m.v. histologie bepaald worden. Een verbeterd begrip van de wijze waarop regulatoire T cellen gereguleerd worden zal leiden tot de ontwikkeling van nieuwe therapieën ter behandeling van immuun-gerelateerde aandoeningen.

Titel studie: Tracing EGF-Rpositive regulatory T-cells in vivo

DEC nummer: 2010.II.03.055

Verschillende regulatoire T-cel subtypen

Achtergrond: Onderzoekers hebben ontdekt dat de groeifactor (amphiregulin/AREG) van groot belang is voor het functioneren van een bepaald cel type, de regulatoire T-cellen. Een deel van dit celtype brengt de receptor voor deze groeifactor tot expressie.

Doel/hypothese: De onderzoekers beweren dat regulatoire T-cellen die de AREG-receptor in vivo tot expressie brengen, i) geactiveerde cellen zijn, ii) die meer potent zijn dan cellen, die de receptor niet tot expressie brengen, en iii) slechts en korte tijd actief zijn en dan sterven.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers willen regulatoire T-cellen in muizen met colitis (een model voor darmontsteking) activeren, dan op grond van expressie van de AREG-receptor isoleren en in nieuwe muizen spuiten om te zien i) of de receptor-positieve cellen beter reguleren dan de receptor-negatieve, en ii) of er een verschil tussen deze cellen bestaat t.a.v. overleving.

Titel studie: Delivery of exosomes for stimulation of arteriogenesis

DEC nummer: 2010.II.03.056

Celblaasjes (exosomen) en hun rol in de stimulatie van vaatgroei

Achtergrond: Het stimuleren van de aanmaak van nieuwe vaten (neovascularisatie) kan in het geval van een slagaderafsluiting het achterliggende weefsel redden door de aanvoer van zuurstof en voedingsstoffen te herstellen. Circulerende cellen in het lichaam zijn in staat kleine blaasjes (exosomen) af te scheiden in het bloed om elders in het lichaam weer een effect te veroorzaken. Uit eerder onderzoek is gebleken dat deze exosomen vol zitten met veel verschillende factoren die onder andere aangedaan weefsel kan redden na een hartaanval. In dit onderzoek willen de onderzoekers de stimulerende effecten van deze exosomen onderzoeken in een diemodel voor neovascularisatie.

Doel/hypothese: Het doel is het onderzoeken van de effecten van exosomen toediening op de stimulatie van neovascularisatie en herstel van de doorbloeding in muizen met een afsluiting van de slagader in de achterpoot.

De hypothese luidt dat het toedienen van de exosomen na de slagaderafsluiting leidt tot een verbeterde neovascularisatie en verbeterde doorbloeding van de achterpoot.

Opzet van onderzoek: Muizen zullen een afgebonden beenslagader krijgen aan de rechterkant waarna er nieuwe vaten aangemaakt worden door het gebrek aan zuurstof in het achterliggende weefsel. In de behandelgroep zullen de muizen exosomen geïnjecteerd krijgen en in de controlegroep zullen de muizen een placebo geïnjecteerd krijgen. Op 2 verschillende tijdstippen zal gekeken worden of de aanmaak van nieuwe vaten en doorbloeding verbeterd is na het injecteren van exosomen ten opzichte van de placebogroep die een controle vloeistof geïnjecteerd krijgt. Het weefsel zal na de behandeling onderzocht worden op factoren die betrokken zijn bij neovascularisatie.

Titel studie: Kunnen geactiveerde NK cellen beschermend werken voor een PVM infectie?

DEC nummer: 2010.II.03.057

Achtergrond: Om onderzoek te kunnen doen naar longvirus infecties, is het belangrijk om een model te gebruiken waarbij de ziekteverschijnselen in muizen vergelijkbaar zijn met die in mensen. Daarom gebruiken de onderzoekers een muis-variant van het humane RSV (respiratoir syncytial virus), genaamd PVM (pneumonia virus of mice), om meer te weten te komen hoe ziekte door dit virus veroorzaakt wordt. In eerder onderzoek hebben ze gezien, dat een gedeelte van de afweer niet goed opgebouwd wordt tijdens een PVM infectie in muizen. In het huidige onderzoek willen ze kijken, of het aanbieden van een functionele afweer, leidt tot bescherming tegen de ziekteverschijnselen na een PVM infectie.

Doel/hypothese: De onderzoekers vermoeden dat het aanbieden van goed functionerende afweercellen - die normaliter in de vroege fase van een PVM infectie afwezig zijn - leidt tot een bescherming tegen de PVM-geïnduceerde ziekteverschijnselen.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers willen goed functionerende en geactiveerde cellen van een donormuis overbrengen naar een ontvangende muis, die ze vervolgens infecteren met PVM. Vervolgens gaan de onderzoekers kijken of deze muizen minder ziek worden.

Titel studie: Evaluatie van de intra-articulaire hemostase en inflammatie bij hemofilie A muizen

DEC nummer: 2010.II.03.058

Onderzoek naar de bloedstolling en ontstekingsreactie in het gewricht van hemofilie A muizen

Achtergrond: Hemofilie A en B zijn erfelijke stollingsziekten veroorzaakt door een tekort aan een bloedstollingsfactor. Bij hemofilie patiënten stolt het bloed hierdoor slecht en is er sprake van een bloedingsneiging. Bloedingen treden spontaan en na trauma op in met name de gewrichten. Bloed in het gewricht leidt tot gewrichtsontsteking en blijvende gewrichtsschade. Er zijn geneesmiddelen beschikbaar welke de bloedstolling en ontstekingsreactie kunnen beïnvloeden en welke mogelijk zinvol zijn in de behandeling van hemofilie patiënten. De onderzoekers weten echter niet hoe de bloedstolling en ontstekingsreactie in het gewricht van hemofilie patiënten precies verlopen en of ze deze geneesmiddelen kunnen gebruiken.

Doel/hypothese: De onderzoekers denken dat er lokaal in het gewricht niet alleen sprake is van slecht stollend bloed, maar dat het gevormde bloedstolsel tevens versneld wordt afgebroken. Het aanwezige bloed veroorzaakt een ontstekingsreactie en leidt tot gewrichtsschade. Het doel van deze studie is dan ook om te onderzoeken hoe de bloedstolling en de ontstekingsreactie in het gewricht van hemofilie A muizen precies verlopen.

Opzet van onderzoek: Om dit te kunnen onderzoeken willen de onderzoekers de bloedstolling en ontstekingsreactie in het gewricht van hemofilie A muizen met en zonder trauma analyseren. Het trauma wordt nagebootst middels een naaldenprik in de rechter knie op dag 1. De naaldenprik zal plaatsvinden onder algehele verdoving en met pijnstilling. Op dag 2 worden de dieren opgeofferd en vindt de analyse van de gewrichten plaats. De onderzoekers gebruiken hemofilie A muizen, omdat deze lijken op hemofilie A patiënten en omdat laboratoriumonderzoeken geen goed beeld geven van de werkelijke situatie en het onderzoek voor hemofilie patiënten zelf te belastend en te gevaarlijk is.

Titel studie: Training in kidney transplantation procedure
DEC nummer: 2010.II.03.059

Richting een klinische strategie om beenmergaftkomstige voorloperceltherapie te gebruiken om de progressie van chronisch nierfalen te stoppen.

Achtergrond: Chronische nierinsufficiëntie (onvoldoende nierwerking) is wereldwijd een groeiend probleem. Het aantal patiënten dat niervervangende behandeling (dialyse) nodig heeft, neemt toe. In Nederland is in de afgelopen 10 jaar het aantal dialyse patiënten met gemiddeld 3,5% per jaar gestegen. Daarnaast hebben patiënten met chronische nierinsufficiëntie een sterk verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Het is daarom van groot belang om nieuwe methoden te ontwikkelen om het voortschrijden van nierinsufficiëntie te vertragen of te voorkomen of zelfs herstel van nierfunctie te bewerkstelligen.

Doel/hypothese: Beïnvloeding van het omgevingsmilieu en/of het stamcelcompartiment kan de andogene regeneratieve capaciteit van de nier stimuleren.

Opzet van onderzoek: Om het effect van de omgevingsfactoren en hun invloed op nierregeneratie in chronisch nierfalen te bestuderen, moet de niertransplantatieprocedure in ratten geoefend worden. Het ontstaan van chronisch nierfalen en het effect van het toedienen van stamcellen hierop kan niet in vitro of m.b.v. computermodellen gesimuleerd worden. Dit komt doordat de complexe en nog onbegrepen interactie tussen stamcellen, de stoffen die het geconditioneerde medium aanmaken, het lokale nierweefsel en de pathologische omstandigheden niet in vitro zijn na te bootsen.

Vergadering 21 april 2010

Titel studie: Het geneesmiddel in chronisch inflammatoire aandoeningen

Onderwijsblok FA302

DEC nummer: 2010.II.04.062

Achtergrond: Derdejaars studenten Farmacie krijgen in het blok FA302 inzicht en kennis op het gebied van chronisch inflammatoire aandoeningen, zoals astma. Naast expertcolleges, immunologicolleges, werkcolleges en PGO-onderwijs over de ziekte en mogelijke behandeling, worden de studenten door middel van vier dagen practicum in de gelegenheid gesteld meer inzicht te krijgen in de rol van ontstekingscellen bij allergische aandoening zoals astma. Drie dagen bestuderen de studenten het gedrag van een allergisch mestcel, een van de belangrijkste ontstekingscellen bij astma. Uit deze cel komen stoffen die verantwoordelijk zijn voor benauwdheid.

Opzet van onderzoek: 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 meewerken wordt veel gebruikt bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Helaas is het niet mogelijk om bovenstaande op een andere manier te meten.

Titel studie: Inhibitie van cytokinen release door elektrische vagale stimulatie in de ApoE knock-out muis

DEC nummer: 2008.II.03.032

Verminderde cytokinenproductie door elektrische stimulatie van de nervus vagus in de ApoE knock-out muis.

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/hypothese: 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 van onderzoek: 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. De ApoE^{-/-} ontwikkelt versneld atherosclerose en is daarom zeer geschikt voor dit onderzoek.

Titel studie: Detectie van specifieke B cellen voor G-protein-coupled receptors (GPCR's)

DEC nummer: 2010.II.04.063

Detectie van specifieke B cellen voor G-protein-coupled receptors (GPCR's)

Achtergrond: Binnen dit STW-project is de techniek geoptimaliseerd om m.b.v. fluorescerende eiwitten of peptide tetrameren antigen specifieke B cellen te detecteren en te isoleren. Naast de vele voordelen van immunisaties met peptides (bv snelle, schone en goedkope productie) blijft het lastig om te voorspellen of de opgewekte antilichamen binden aan het natieve eiwit. Met name transmembraaneiwwitten kunnen vaak niet als geheel eiwit geproduceerd worden. Vandaar dat de onderzoekers deze techniek willen optimaliseren voor de detectie van B cellen gericht tegen eiwitten die door een cellijn tot over-expressie gebracht worden.

Doel/hypothese: In dit deelonderzoek wordt de mogelijkheid onderzocht deze techniek uit te breiden met detectie via fluorescerende cellen (i.p.v. eiwitten of peptides), waarbij binding plaatsvindt via de antilichaam receptor op het oppervlak van de B cel en een transmembraan eiwit op de target cel. Onderzocht wordt hoe vaak de onderzoekers moeten immuniseren om hoog affiene B cellen te krijgen.

Opzet van onderzoek: Drie groepen van 6 muizen worden geïmmuniseerd met verschillende peptidepools (lineair of non-lineair, ontwikkeld via CLIPS-techniek), met één (3 muizen) of twee boosts (3 muizen). Deze muizen worden 3 dagen na de boost gedood om milt, beenmerg en bloed te verzamelen. Een target cellijn dat het betreffende transmembraan eiwit tot overexpressie brengt wordt fluorescerend gelabeld. B cellen uit de celsuspensies worden met een ander fluorescent label gekleurd. Via flow cytometry kunnen nu cel-cel interacties gedetecteerd en gekwantificeerd worden.

Titel studie: De invloed van aggregaten op de immunogeniciteit van muizen monoklonale antistoffen in BALB/c muizen

DEC nummer: 2010.II.04.064

Kunnen aggregaten bijdragen aan het ontstaan van een immuunrespons tegen therapeutische eiwitten?

Achtergrond: Therapeutische eiwitten zijn succesvol bij de behandeling van o.a. multiple sclerose en kanker. Een nadeel van deze medicijnen is hun immunogeniciteit: ze induceren een immuunrespons tegen zichzelf. Hierdoor kan de werking van de therapeutische eiwitten sterk afnemen, en andere bijwerkingen ontstaan. In deze aanvraag wordt bekeken of aggregaten van de therapeutische eiwitten betrokken zijn bij het ontstaan van de immuunrespons. De onderzoekers focussen zich op 1 klasse therapeutische eiwitten, namelijk de monoklonale antistoffen. Deze worden o.a. gebruikt bij reumatoïde arthritis en kanker. Dit onderzoek wordt uitgevoerd in muizen.

Doel/hypothese: Onderzoeken of aggregaten van monoklonale antistoffen bijdragen aan het ontstaan van een immuunrespons tegen monoklonale antistoffen.

Opzet van onderzoek: Muizen worden 1 keer per week gedurende 6 weken geïnjecteerd met monoklonale antistoffen zonder aggregaten, of monoklonale antistoffen met verschillende typen aggregaten. Voor de injectieweken, tijdens de injectieweken en erna wordt bloed afgenomen en getest op de aanwezigheid van een immuunrespons (antilichamen). Dit onderzoek wordt in muizen uitgevoerd, omdat cellen alleen geen intacte immuunrespons hebben. Een intacte immuunrespons is essentieel voor dit onderzoek.

Titel studie: Validatie van een transgeen muismodel tolerant voor humane monoklonale antistoffen DEC nummer: 2010.II.04.065

Valideren van een muismodel dat tolerant is voor therapeutische humane antistoffen

Achtergrond: Humane therapeutische antistoffen worden gebruikt bij de behandeling van ziektes zoals reumatoïde artritis en kanker. Het nadeel van deze antistoffen is hun immunogeniciteit: ze veroorzaken een immuunreactie tegen zichzelf. Hierdoor wordt de kans op bijwerkingen vergroot en werken de therapeutische antistoffen soms niet meer. Om te kunnen bestuderen waarom humane therapeutische antistoffen immunogeen zijn, zijn geschikte muismodellen nodig. In de huidige aanvraag willen de onderzoekers bestuderen of zogenoemde five feature muizen een geschikt model zijn. Een voorwaarde hiervoor is dat ze tolerant zijn (geen immuunreactie tegen zichzelf induceren) voor humane antistoffen. Doel/hypothese: Het bepalen of five feature muizen een geschikt model zijn om de immunogeniciteit van humane therapeutische antistoffen te onderzoeken.

Opzet van onderzoek: Five feature muizen worden behandeld met twee soorten humane antistoffen, een schaap antistof of HSA (laatste twee zijn een positieve controle). Muizen worden 1 keer per week gedurende 6 weken geïnjecteerd met een van de bovengenoemde stoffen. Voor de injectieweken, tijdens de injectieweken en erna wordt bloed afgenomen en getest op de aanwezigheid van een immuunrespons (antilichamen). Als de humane antistoffen geen immuunrespons opwekken, zijn de muizen een geschikt model.

Dit onderzoek wordt in muizen uitgevoerd, omdat cellen alleen geen intacte immuunrespons hebben. Een intacte immuunrespons is essentieel voor dit onderzoek.

Titel studie: Effect van verstoring van macrofaagregulatie in het ontstaan van chronische darmontsteking

DEC nummer: 2010.II.04.066

*De rol van *mst1* en *mst1r* in het ontstaan van chronische darmontstekingen*

Achtergrond: Recent is bekend geworden dat een bepaalde variatie in genen (in het DNA) mensen gevoeliger kunnen maken voor chronische darmontstekingen. Twee van die genen zijn MST1 en MST1 receptor (MST1R). MST1 is een eiwit dat vrijkomt in het lichaam als er ergens een beschadiging is opgetreden. Wanneer MST1 bindt aan de MST1 receptor zorgt het ervoor dat weefsel niet verder beschadigd raakt en herstelt. Als er een verstoring optreedt in dit herstelmechanisme kunnen er dus ontstekingen ontstaan. Hoe dit precies in z'n werk gaat is niet bekend. Daarom willen de onderzoekers in een diermodel (een zebravis) die dezelfde verstoring heeft als patiënten met darmontstekingen (een verstoring in MST1) onderzoeken hoe dit werkt.

Doel/hypothese: Het doel van dit onderzoek is om te kijken of verstoring in MST1 leidt tot overactivatie van bepaalde afweercellen en kan leiden tot darmontsteking.

Opzet van onderzoek: Mutante zebravissen (met het defect in MST1) zullen worden onderzocht op het spontaan optreden van darmontstekingen. Als er geen spontane darmontstekingen ontstaan in deze vis wordt bekeken of deze vissen wellicht gevoeliger zijn voor darmontsteking als de onderzoekers het darmweefsel beschadigen (middels injectie van een chemische stof). Onderzoek naar de MST1 receptor heeft uitgewezen dat bacteriën invloed kunnen hebben op de hoeveelheid receptor die aanwezig is op bepaalde cellen. Daarom wordt ook onderzocht of de mutante zebravissen met verschillende darmbacteriën misschien een verschillende gevoeligheid hebben voor het ontwikkelen van darmontstekingen.

Titel studie: Pneumococcon vaccinbereiding
DEC nummer: 2010.II.04.067

Het maken van een geheel nieuw synthetisch vaccin op basis van goudbolletjes tegen de bacterie Streptococcus pneumoniae, de belangrijkste veroorzaker van hersenvliesontsteking

Achtergrond: Het huidige vaccin is duur en moet tenminste 3 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 vastgeplakt een stukje van de bacteriewand. Men verwacht dat 2 injecties voldoende zijn om ziekte te voorkomen. Het vaccin is stabiel bij omgevingstemperatuur.

Opzet van onderzoek: 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: Depletion of unconventional (non B-2) B cells by usage of two monoclonal antibodies (CD11a & CD49d) to investigate their role in breakage of tolerance
DEC nummer: 2010.II.04.068

Depletie van non B-2 B-cellen om hun rol te onderzoeken in het verbreken van tolerantie voor het therapeutische eiwit interferon beta

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 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 bijeffecten. Het onderliggend mechanisme van 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 medieert.

Uit de literatuur blijkt dat non B-2 B-cellen het meest waarschijnlijk de antistoffen produceren.

Opzet van onderzoek: In transgene muizen, die immuuntolerant zijn voor humaan interferon beta, vindt depletie plaats van de non B-2 B-cellen. Volgens een immunisatieschema van drie weken zullen dieren zowel worden depleteerd als geïnjecteerd met geaggregeerd IFNbeta teneinde de rol te onderzoeken van niet-B-2 B cellen in de productie van anti-drug antilichamen.

Dit diersysteem is cruciaal voor het bestuderen van een systeem dat zo complex is als het immuun systeem. 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: Optimization of immunization schedule with and without adjuvant of stressed human insulin preparations

DEC nummer: 2010.II.04.069

Doorbreekt geaggregeerde insuline de immunotolerantie in een muismodel?

Achtergrond: Therapeutische humane eiwitten worden gebruikt als medicijn bij veel ziekten zoals diabetes, kanker, de ziekte van Crohn en reuma. Helaas veroorzaken deze eiwitten een immuunrespons in een deel van de patiënten. Deze reactie zorgt ervoor dat in een groot gedeelte van de mensen de therapeutische eiwitten niet meer werkzaam zijn, en dus de therapie niet succesvol is. Waarom de eiwitten zo'n immuunrespons veroorzaken is onbekend.

Doel/hypothese: Door stress ontstaan aggregaten in insuline wat ervoor zorgt dat de insuline immunogeen wordt wat leidt tot de productie van antilichamen tegen het medicijn. Specifieke gestresste preparaten hebben meer kans de immuuntolerantie te doorbreken dan andere. Daarom zullen de onderzoekers de beste gestresste kandidaten testen op het vermogen de tolerantie te doorbreken om zo de belangrijkste componenten te identificeren.

Opzet van onderzoek: Transgene muizen worden behandeld met niet-gestresste en 2 gestresste humane insuline monsters. De monsters worden geïnjecteerd volgens 2 verschillende schema's om zeker te zijn van een optimale immuunreactie.

Dit diermodel is cruciaal voor het bestuderen van een systeem dat zo complex is als het immuun systeem. 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: The effect of oral drug-loaded nanoparticles in a chronic in vivo model for Inflammatory Bowel Disease

DEC nummer: 2010.II.04.070

Het effect van gerichte en gedoseerde afgifte van corticosteroïden in een muismodel voor de ziekte van Crohn en Colitis Ulcerosa

Achtergrond: De ziekte van Crohn en Colitis Ulcerosa (samen ook wel inflammatoire darmziekte (IBD) genoemd) vormen ernstig invaliderende ziekten, waarvoor momenteel geen genezing mogelijk is. In dit onderzoek wordt getracht een verbetering te vinden voor de huidige behandeling.

Doel/hypothese: Door hormonale medicijnen te 'verpakken' in minuscule dragers die worden afgebroken in de darmen worden ze, door natuurlijke mechanismen in het lichaam, specifiek naar ontstoken gebieden (in dit geval de dikke darm) gevoerd. Hierdoor zal de effectiviteit van deze medicijnen worden verbeterd.

Opzet van onderzoek: Door bij muizen een specifieke stof in het drinkwater te doen, ontwikkelen zij een darmontsteking die in veel opzichten lijkt op dat 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: Het verbeteren van de bewaarcondities van trombocytenconcentraten

DEC nummer: 2010.II.04.071

Het vinden van de juiste bewaarcondities voor trombocyten

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.

Doel/hypothese: Het mechanisme achter de versnelde klaring door de milt en lever van getransfundeerde trombocyten zit mogelijk in de clustering van de GPIb receptor die wordt herkend door levermacrofagen. Als de onderzoekers in staat zijn om trombocyten concentraten onder gekoelde omstandigheden te bewaren zonder dat dit de hemostatische functies nadelig beïnvloedt, kunnen trombocyten mogelijk langer bewaard worden.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers hebben in vitro aangetoond dat ze trombocyten langer kunnen bewaren als ze ze tijdelijk depletteren van arachidonzuur. Met dit onderzoek willen ze bekijken of de trombocyten in vivo ook langer overleven. De onderzoekers zullen hiervoor bloed afnemen bij muizen, hieruit de trombocyten isoleren en te depletteren van arachidonzuur. Vervolgens worden deze trombocyten getransfundeerd en de overleving gemeten. Resultaten worden vergeleken met de controle trombocyten die niet arachidonzuur gedepleteerd zijn.

Titel studie: Bestuderen van interacties tussen NKT cellen en Paneth cellen

DEC nummer: 2010.II.04.072

Bestuderen van interacties tussen NKT cellen en Paneth cellen tijdens chronische darmontstekingen

Achtergrond: Chronische darmontstekingen, zoals bij patiënten met de ziekte van Crohn, kunnen veroorzaakt worden door een verstoorde balans van goede en pathogene bacteriën in de darm. De homeostase wordt o.a. in stand gehouden door het produceren van antimicrobiële eiwitten door zogenaamde Paneth cellen. In eerdere studies hebben de onderzoekers aanwijzingen gevonden dat een speciale subset van T cellen (NKT) een rol kunnen spelen in het activeren van Paneth cellen. Een verstoorde Pc activatie kan leiden tot chronische darmontstekingen.

Doel/hypothese: Door het gebruik van recent ontwikkelde kweektechnieken zal worden onderzocht hoe NKT cellen de Pc kunnen activeren en of hier directe of indirecte interactie nodig is. De onderzoekers denken dat pathogene of onvolledige activatie van NKT cellen bij kan dragen aan het tot stand komen van chronische darmontsteking door slechte Pc activiteit en de resulterende hoge bacteriële druk in de darm.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers zullen alleen weefsel uit muizen isoleren. Omdat er vele cellen geïsoleerd kunnen worden uit de darm van 1 muis en deze cellen vervolgens langdurig in kweek gehouden kunnen worden, zijn er voor deze proef niet veel proefdieren nodig. Het ongerief voor de dieren is minimaal, omdat er geen invasief onderzoek gedaan wordt. De onderzoekers zullen de darm gebruiken om crypten uit te isoleren die ze in kweek brengen met NKT cellen uit de lever of supernatant van gekweekte NKT cellen. Vervolgens zal de activatie van Paneth cellen bestudeerd worden op eiwit en RNA niveau.

Titel studie: CTGF involvement in the formation and development of mouse olfactory bulb

DEC nummer: 2010.II.04.073

De rol van CTGF in de ontwikkeling en aanleg van de reukzin in hersenen van muizen.

Achtergrond: De reuk speelt een belangrijke rol bij overleven, zoals het zoeken naar voedsel en het herkennen van gevaar. De reuk speelt ook een belangrijke rol bij communicatie tussen individuen en groepen. Het reukgedeelte van de hersenen (bulbus olfactorius) wordt pas halverwege de embryonale fase en na de geboorte ontwikkeld. CTGF is een eiwit dat een belangrijke rol speelt bij de functie van veel cellen. In de late embryonale fase wordt CTGF in de bulbus olfactorius aangemaakt. Tot dusverre is er weinig over de functie van CTGF in de hersenen bekend. Door de aanwezigheid van CTGF tijdens de ontwikkeling van de bulbus olfactorius te onderzoeken, krijgen de onderzoekers meer inzicht in hoe individuen communiceren.

Doel/hypothese: Het bestuderen van de rol van CTGF in de ontwikkeling van en aanleg van de reukzin in hersenen van muizen. De reuk speelt een belangrijke rol bij overleven en sociale interacties. Doordat CTGF tijdens de embryonale fase een kenmerkend aankleuringspatroon in de hersenen heeft, zou het een rol kunnen spelen bij sociale interacties.

Opzet van onderzoek: Om de ontwikkeling van de bulbus olfactorius te onderzoeken, worden hersenen van CTGF +/+, CTGF +/- en CTGF -/- muizen van diverse leeftijden gebruikt. Er is geen in vitro model bekend, dat de formatie van de bulbus olfactorius nabootst.

Titel studie: Do different types of immunization/infection protect against a PVM challenge?

DEC nummer: 2010.II.04.074

Kunnen verschillende soorten vaccinaties bescherming geven tegen een PVM (pneumonia virus of mice) infectie?

Achtergrond: Alhoewel in het verleden diverse pogingen gedaan zijn om een vaccin te maken tegen RSV (Respiratoir Syncytial Virus), is er tot op heden nog geen vaccin beschikbaar. Om meer inzicht te krijgen in het effect van verschillende soorten vaccinaties, willen de onderzoekers een muis-variant van RSV gebruiken: pneumonia virus of mice (PVM). Een PVM infectie in muizen veroorzaakt een vergelijkbaar ziektebeeld als RSV doet in mensen. De onderzoekers willen muizen verschillende soorten vaccins geven en vervolgens infecteren met PVM, waarna ze gaan onderzoeken hoe effectief deze verschillende soorten vaccins zijn.

Doel/hypothese: Ze verwachten dat een vaccin gebaseerd op het aanzetten van antilichamen, niet erg effectief zal zijn, terwijl een vaccin dat een andere specifieke tak van de afweer aanzet, wel effectief zal zijn.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers willen muizen verschillende soorten vaccins geven en vervolgens na een aantal weken infecteren met PVM. Vervolgens gaan ze kijken welke vaccins effectief werken, door naar het ziektebeeld van de muis te kijken, de soort afweer die ontstaat en naar de aanwezigheid of afwezigheid van het virus na een 2e infectie.

Titel studie: Autologe beenmergtransplantatie als behandeling van experimentele arthritis (Proteoglycaan Geïnduceerde Arthritis).

DEC nummer: 2010.II.04.075 (was 2009.II.06.047)

Achtergrond: Auto-immuunziekten waaronder Juveniele Idiopathische Artritis (JIA) kunnen behandeld worden met verschillende immuun onderdrukkende medicijnen. Geen van deze medicijnen kunnen de ziekte JIA genezen. De enige behandelingsoptie voor therapie-resistente JIA patiënten is een autologe beenmergtransplantatie, die een tijdelijke genezing geeft. Na onbepaalde tijd krijgt de patiënt een recidief van de ziekte, maar minder ernstig als voor de transplantatie. Nu reageert de ziekte wel op medicijnen.

De onderliggende immunologische mechanismen die voor de remissie en recidief van de ziekte zorgen zijn onbekend. Meer en beter inzicht in deze mechanismen kan voor betere therapieën zorgen.

Doel/hypothese: Het doel is om de onderliggende mechanismen te onderzoeken die verantwoordelijk zijn voor een tijdelijke genezing en recidief van de artritis na autologe beenmergtransplantatie.

De hypothese is dat het herstel van de immuunbalans en ziektegenezing afhankelijk is van de heropbouw van regulatoire en naïeve T cellen. De thymus speelt een belangrijke rol in het ontwikkelen van deze T cellen.

Opzet van onderzoek: In JIA patiënten is gezien dat na aBMT het aantal regulatoire T cellen toeneemt. Om dit te onderzoeken gebruiken de onderzoekers een artritis muismodel. Muizen met artritis ondergaan een beenmergtransplantatie. Na aBMT hebben muizen minder hoge artritis scores en wordt er een toename van regulatoire T cellen gezien. Andere resultaten laten zien dat na beenmergtransplantatie de meeste donor T cellen in de thymus zitten. Om de rol van de thymus in de repopulatie van regulatoire en naïeve T cellen na aBMT te onderzoeken, zullen de onderzoekers de thymus verwijderen uit de muizen voordat ze een beenmergtransplantatie ondergaan. Na de behandeling wordt de repopulatie van de T cellen gevolgd.

Titel studie: Role of MAC-1 in the development of antiviral immunity DEC nummer: 2010.II.04.076

De rol van MAC-1 tijdens influenza infectie

Achtergrond: MAC-1 is een eiwit dat op vele cellen zit en vele functies heeft. De onderzoekers hebben eerder laten zien dat het remmen van MAC-1 muizen beschermt tegen de ziekte die geïnduceerd wordt door influenza infecties. Influenza infectie zet het immuunsysteem aan en zorgt door een overdreven reactie op het virus voor ziekte en weefselschade. In dit project willen de onderzoekers uitzoeken welke afweercellen met MAC-1 op het oppervlak verantwoordelijk zijn voor de ziekte na influenza infectie en hoe deze cellen zij de afweer tegen het influenza virus beïnvloeden.

Doel/hypothese: Het bestuderen van de rol van MAC-1 in de ziekte veroorzaakt door en de afweer tegen influenza.

Opzet van onderzoek In muizen zonder MAC-1 zullen verschillende afweercellen worden teruggegeven met MAC-1 op het oppervlak. Zo kunnen de onderzoekers bestuderen welke cel (via MAC-1) zorgt voor de ziekte bij influenza. Verder zullen de onderzoekers MAC-1 remmen en in de tijd na influenza infectie de longen bestuderen op de hoeveelheid virus, virus specifieke afweer cellen en longschade.

Titel studie: Correlatie tussen MRI-signaal en histologie van fibrose in het hart DEC nummer: 2010.II.04.077 (was 2009.II.07.062)

Correlatie tussen MRI-signaal en histologie van bindweefsel in het hart

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 verbindweefsling 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) lijkt het nu mogelijk om bindweefsel in het hart te detecteren. In dit onderzoek zal gekeken worden of het MRI-signaal een representatieve weergave is van het bindweefsel in het hart.

Doel/hypothese: Dit onderzoek heeft als doel om het MRI-signaal te correleren aan het bindweefsel in het hart.

Opzet van onderzoek: Voor dit onderzoek worden rattenharten gebruikt waarin een infarct wordt aangebracht, zodat er verbindweefsling van het infarctgebied en in omliggend hartweefsel optreedt. Vervolgens zal het rattenhart gescand worden met de UTE MRI om de verbindweefsling op te sporen. Als gouden standaard zal het hart ook onder de microscoop onderzocht worden om bindweefsel aan te tonen.

Om verbindweefsling 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: Rol van Haptoglobine gemedieerde signaalweg activatie in circulerende cellen tijdens remodeling van hart na myocard infarct DEC nummer: 2009.II.05.042

Rol van ontstekingseiwit haptoglobine op witte bloedcellen en -plaatjes na een hartaanval

Achtergrond: Na een hartaanval komen eiwitten vrij die een ontsteking tegengaan, waaronder Haptoglobine. Hierdoor wordt het herstel van het hart positief beïnvloed, doordat deze ontstekingseiwitten 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 van onderzoek: De onderzoekers gebruiken muizen die haptoglobine wel en muizen die haptoglobine niet aanmaken. Zodoende kunnen ze het effect van haptoglobine 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: rol van EDA gemedieerde signaalweg activatie in circulerende cellen tijdens remodeling van het hart na myocard infarct DEC nummer: 2009.II.03.018

Rol van ontstekingseiwit EDA op witte bloedcellen en -plaatjes na een hartaanval

Achtergrond: Na een hartaanval komen eiwitten vrij die een ontsteking bevorderen, waaronder EDA. Hierdoor wordt het herstel van het hart nadelig beïnvloed, doordat deze ontstekingseiwitten mogelijk witte bloedcellen en -plaatjes activeren.

Doel/hypothese: Dit onderzoek gaat na hoe het proces van bloedcellen door EDA 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 van onderzoek: Voor dit onderzoek gebruiken de onderzoekers muizen die EDA wel en muizen die EDA niet aanmaken. Zodoende kunnen ze het effect van EDA 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: Rol van TLR2 op circulerende cellen in migratie na reperfusieschade van het hart DEC nummer: 2008.II.11.094

Zichtbaar maken van witte bloedcellen na een infarct

Achtergrond: Wanneer een kransslagader verstopt raakt, gaan hartspiercellen langzaam dood. Er ontstaat een hartinfarct. Het vat moet zo snel mogelijk geopend worden, anders kan het dodelijk aflopen voor de patiënt. Helaas treedt er tijdens het openen van het vat tijdelijk extra schade op. Hierdoor gaan levensvatbare hartspiercellen toch in een kort tijdsbestek dood. Dit leidt op den duur tot een afname van de pompfunctie van het hart, wat uiteindelijk kan leiden tot hartfalen.

Deze zogenaamde ischemie/reperfusie schade wordt veroorzaakt doordat er een ontstekingsreactie optreedt in het hart.

Doel/hypothese: De onderzoekers hebben onlangs ontdekt dat deze ontsteking afhankelijk is van moleculen op witte bloedcellen die een rol spelen in ontstekingsreacties; zogenaamd Toll-like receptor (TLR)-2 moleculen. Dit onderzoek gaat na welke rol TLR2 heeft in het gedrag van witte bloedcellen na reperfusie schade van het hart. De verwachting is dat bij muizen die TLR2 missen, minder witte bloedcellen naar het hart gaan.

Opzet van onderzoek: Voor dit onderzoek gebruiken de onderzoekers muizen die een hartaanval ondergaan met en zonder de afwezigheid van TLR2. De harten worden in het laboratorium op verschillen tijdstippen na de behandeling onderzocht op bepaalde eiwitten, waarvan ze al weten dat ze betrokken zijn bij hartschade. Daarnaast zal een SPECT-scan gemaakt worden om te kijken hoeveel witte bloedcellen zich in het hart bevinden. De onderzoekers kunnen helaas geen gekweekte cellen gebruiken voor dit onderzoek, omdat een hartaanval een zeer ingewikkeld proces is die niet na te bootsen is in een schaalte. Er spelen meer dan alleen hartspiercellen een rol bij hartschade, zoals bloed- en steuncellen.

Titel studie: Unraveling therapeutic mechanisms of mesenchymal stem cell-derived exosomes DEC nummer: 2010.II.04.078

Bolletjes uitgescheiden door stamcellen als een effectief middel voor de behandeling van een hartaanval

Achtergrond: Tijdens de behandeling van een hartaanval gaan hartspiercellen in een razend tempo dood. Dit kan voorkomen worden door bepaalde signalen in de hartspiercellen aan te pakken. Jarenlang wordt er geprobeerd om stamcellen te gebruiken om patiënten te behandelen na een hartaanval. Er is discussie omtrent de toegevoegde waarde van de stamcellen, omdat hetgeen dat deze stamcellen uitscheiden even effectief zijn als de cellen zelf. De onderzoekers hebben reeds aangetoond dat wanneer ze alleen met deze uitscheiding muizen of varkens behandelen, dat de schade na een hartaanval aanzienlijk kleiner wordt. Ze weten alleen niet hoe dit effect tot stand komt.

Doel/hypothese: Het doel is om erachter te komen hoe dit beschermende effect van stamcel uitscheiding tot stand komt. De verwachting is dat het de levensvatbaarheid van hartspiercellen, via specifieke eiwitten, gunstig beïnvloedt.

Opzet van onderzoek: Voor dit onderzoek gebruiken de onderzoekers muizen die een hartaanval ondergaan en behandeld worden met stamceluitscheiding. De harten worden in het laboratorium op verschillen tijdstippen na de behandeling onderzocht op bepaalde eiwitten, waarvan de onderzoekers al weten dat ze betrokken zijn bij hartschade. Daarnaast zal een deel van de muizen een MRI scan van het hart krijgen om te kijken hoe het hart na een hartaanval met of zonder behandeling herstelt. De onderzoekers kunnen helaas geen gekweekte cellen gebruiken voor dit onderzoek, omdat een hartaanval een zeer ingewikkeld proces is die niet na te bootsen is in een schaaltje. Er spelen meer dan alleen hartspiercellen een rol bij hartschade, zoals bloed- en steuncellen.

Titel studie: Transmissie van *E. acervulina* in gevaccineerde koppels vleeskuikens DEC nummer: 2010.II.04.079

Transmissie van de parasiet Eimeria acervulina in gevaccineerde koppels vleeskuikens

Achtergrond: De ziekte coccidiose, die door infecties met de parasiet *Eimeria* wordt veroorzaakt, komt vrijwel in alle vleeskuikenkoppels voor en geeft productiederving en welzijnsaantasting. Vaccinatie wordt beperkt toegepast vanwege tegenvallende resultaten en hoge kosten. Wanneer de resultaten van vaccinatie worden verbeterd, zou dit een goed alternatief kunnen zijn voor het preventief toedienen van medicijnen via het voer, dat nu wordt toegepast om de ziekte enigszins te beteugelen, maar vanaf 2012 wordt verboden. Hierdoor is het belangrijk om onderzoek te doen naar de verspreiding van de parasiet door het koppel, aangezien dit bepalend is voor het verloop en de ernst van de infectie in het koppel.

Doel/hypothese: Tegenvallende resultaten van vaccinatie worden mogelijk veroorzaakt doordat niet alle kuikens voldoende vaccin binnen krijgen. In dit experiment wordt onderzocht wat het effect is van het vaccineren van een deel van de koppel op verspreiding van de vaccinstam en de veldtypepestam en wat de effecten hiervan zijn op verloop van de infectie en presteren van het koppel.

Opzet van onderzoek: In een koppeltje vleeskuikens wordt een deel door de onderzoeker gevaccineerd waarna wordt bekeken hoe spreiding van de vaccinstam verloopt en hoe uitscheiding van de parasiet en status (zelf gevaccineerd of via contact en het tijdstip waarop dit heeft plaatsgevonden) gerelateerd zijn. Vervolgens worden dieren besmet met een wildtypepestam om het effect van vaccinatie op spreiding en uitscheiding van de wildtypepestam te bestuderen. Ook zullen effecten op groei en voederconversie worden bestudeerd. In een experiment kunnen de onderzoekers al deze factoren tegelijk bestuderen en onderlinge verbanden aantonen doordat alle dieren individueel bemonsterd kunnen worden en versturende factoren worden uitgesloten.

Titel studie: C1-esterase inhibitor suppresses inflammation in a complement independent manner by increasing IL-10 concentrations

DEC nummer: 2010.II.04.080 (was 2009.II.08.076)

“C1-esterase remmer” verlaagt de acute afweerreactie onder andere door het verhogen van de productie van de ontstekingsremmende mediator Interleukine-10

Achtergrond: Een ongecontroleerde afweerreactie, zoals bijvoorbeeld 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. C1-esterase remmer (C1 INH) is een lichaamseigen eiwit dat de afweerreactie kan remmen. Toediening van hoge doseringen C1 INH geeft een gunstig effect bij ziektebeelden ten gevolge van een ernstige acute ontstekingsreactie. 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.

Doel/hypothese: 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 van onderzoek: Door toedienen van een substantie van de bacteriewand (LPS) 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.

De gevoeligheid voor LPS is verschillend tussen muizen en mens. Hogere doseringen LPS zijn nodig om bij de muis een inflammatoire reactie op te wekken. Waarschijnlijk is ook een hogere dosering C1 INH nodig om de ontstekingsreactie te remmen. In dit onderzoek wordt het remmend effect van hoge dosering C1INH op de afweerreactie getest.

Titel studie: Ideal and clinically relevant route of administration and donor origin of MSC therapy in arthritis

DEC nummer: 2010.II.04.081 (was 2007.II.03.085)

Ideale en klinisch toepasbare toedieningsroute en donorbron van mesenchymale stamcellen in de behandeling van gewrichtsontsteking

Achtergrond: Reuma is een autoimmuunziekte leidend tot schade aan gewrichten. Voor moeilijk behandelbare patiënten is er als laatste optie een celtherapie namelijk een autologe beenmergtransplantatie, echter met een overlijdensrisico tot 9%. Mesenchymale stamcellen (MSC's) zijn niet-embryonale stamcellen die met name in het beenmerg en vet voorkomen. MSC's zijn ideale kandidaten voor reumabehandeling vanwege hun zowel afweeronderdrukkende als weefselherstellende kwaliteiten temeer daar zij beschadigde gebieden kunnen opzoeken. Het College voor Zorgverzekeringen vermeldt: “Er is veel basaal onderzoek nodig voor de ontwikkeling van nieuwe therapieën, zowel in embryonale als volwassen stamcellen.”

Doel/hypothese: 1. Zijn de klinisch relevante toedieningsroutes iv en subcutaan haalbaar? 2. Welke donoren kunnen het best gebruikt worden? 3. Verplaatsen de cellen zich selectief naar de gewrichten? 4. Zijn de MSC's na de dood terug te vinden als gemarkeerde cellen in de gewrichten of organen? 5. Is er meetbare beïnvloeding van het afweersysteem?

Opzet van onderzoek: De onderzoekers willen middels een uniek reuma muizenmodel, waarbij de gewrichtsontsteking minder ernstig verloopt na toediening van MSC's, proberen te achterhalen wat de beste toedieningswijze is en of de bron van deze cellen (ideale donor) het resultaat beïnvloedt. De onderzoekers willen uitzoeken of de cellen die naar de ontstoken gewrichten verplaatsen middels een zeer lichtgevoelige camera kunnen worden gevolgd. Verder willen ze middels herhaalde bloedonderzoeken weten hoe het afweersysteem van de muizen met artritis beïnvloed wordt door de MSC's.

Titel studie: Role of LAIR-1 in the regulation of immune pathology in RSV infection.

DEC nummer: 2010.II.04.082

De rol van LAIR in de regulatie van immuunpathologie in RSV infectie

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.

In deze studie willen de onderzoekers de rol van de inhibitoire immuunreceptor LAIR-1 in de immuunregulatie tijdens een antivirale respons onderzoeken.

Doel/hypothese: Inhibitoire immuunreceptoren zijn essentieel tijdens een immuun respons en ze voorkomen veel weefselschade tijdens virus infecties. De onderzoekers denken daarom dat muizen, waarbij LAIR-1 is geblokkeerd een uitgebreidere immuunrespons zullen hebben, en dus ook meer weefselschade.

Opzet van onderzoek: Door het gebruik van diermodellen kunnen de onderzoekers de rol van een enkele inhibitoire immuunreceptor bestuderen. In dit onderzoek willen ze in muizen LAIR-1 blokkeren en vervolgens met RSV infecteren. Ze zullen ziekte-ernst, longontsteking en het aantal virale partikels bestuderen.

Titel studie: Experimentele subunit vaccinatie

DEC nummer: 2010.II.04.083

Testen van vaccin tegen longwormziekte bij runderen

Achtergrond: Longwormen bij runderen veroorzaken veel ziekte en sterfte. Nu worden longwormen bestreden met wormmiddelen en vaccinatie met bestraalde larven. Beide hebben nadelen. De onderzoekers hebben een eiwit (thrombospondine) geïsoleerd dat mogelijk een goede vaccinkandidaat is: 1) Er worden veel antilichamen geproduceerd tegen dit eiwit en antilichamen spelen een belangrijke rol in de bescherming. Met name antilichamen van het IgE type spelen hier een grote rol. 2) Aan het eiwit zijn suikers (N-glycanen) en phosphorylcholine (PC) gekoppeld. Bij longwormen en ook bij andere wormen is vastgesteld dat PC de afweer dusdanig kan beïnvloeden dat de reactie veel minder gepaard gaat met ontstekingen.

Doel/hypothese: Ontwikkelen van een vaccin tegen longwormziekte bij het rund. Als een vaccin van gezuiverd wormeneiwit (thrombospondine) werkt, gaan de onderzoekers de eiwitten recombinant maken, zodat het gebruik van donor kalveren niet meer nodig is.

Opzet van onderzoek: Er zijn 2 groepen kalveren. Een groep krijgt tweemaal het experimentele vaccin (thrombospondine in Quil A), de andere groep alleen adjuvans (Quil A). Drie weken na de laatste vaccinatie krijgen beide groepen een challenge infectie van 500 L3 van *D. viviparus*. 30 dagen na challenge worden de dieren naar het slachthuis gebracht en de longen verzameld voor wormtellingen. Tijdens het experiment zal er feces worden verzameld voor larventelling en bloed worden getapt voor bepaling van antilichamen en acute fase eiwitten. De lichaamstemperatuur en ademhalingsfrequentie zullen regelmatig worden gemeten.

Titel studie: Moleculair mechanisme van Ig lichte keten-gemedieerde mestcel sensibilisatie en degranulatie.

DEC nummer: 2007.II.04.118

Een nieuw mechanisme voor het ontstaan van allergie en chronische ontstekingsziekten

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 eiwitdeel van antistof-fen die door het immuunsysteem worden aangemaakt.

Doel/hypothese: Het mechanisme ontrafelen waarmee vrije lichte ketens mestcellen kunnen activeren.

Opzet van 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: diastolic dysfunction in diabetic mice

DEC nummer: 2010.II.04.084 (was 2009.II.07.064)

Falen van het hart tijdens de vullingsfase in diabetische muizen

Achtergrond: De diastolische fase omschrijft het vullen van het hart d.m.v. ontspanning van de hartspeer. Als deze spier stugger wordt, vult het hart zich minder snel en neemt de druk toe. Dit wordt diastolische disfunctie genoemd. Het komt voor bij b.v. diabetes. Meestal hebben patiënten geen tot weinig klachten. Het kan echter wel zo zijn dat door de diastolische disfunctie in de loop van de tijd een systolische disfunctie ontstaat. Dit betekent dat er te weinig bloed door het lichaam gepompt wordt en hier wordt veel hinder van ondervonden, zoals b.v. kortademigheid. Als de diastolische disfunctie in een vroege fase gevonden wordt kan er met medicatie voorkomen worden dat er systolische disfunctie ontstaat.

Doel/hypothese: Aantonen van diastolische disfunctie in muizen die diabeet zijn m.b.v. MRI, wat tijd zou kunnen besparen en tegelijkertijd uitgevoerd kan worden met routinematige hartfunctie bepalingen. En om te bepalen of diastolische disfunctie in muizen een marker is voor chronisch hartfalen.

Opzet van onderzoek: Het vullen van het hart en het bepalen van de algehele hartfunctie (vermindering) is niet mogelijk zonder het gebruik van dieren. De helft van de dieren zal een injectie krijgen waardoor ze diabeet worden. Sommige worden meerdere malen met MRI onderzocht (maximaal 4 keer) Het MRI onderzoek zal ongeveer een uur in beslag nemen en de dieren hebben hier geen ongerief van. Door met MRI de diastolische disfunctie op te sporen zal er tijd bespaard kunnen worden en hoeven er geen MRI en echo onderzoeken meer uitgevoerd te worden. Dit verkort onderzoekstijden aanzienlijk.

Titel studie: Induction and identification of regulatory B cells

DEC nummer: 2010.II.04.085 (was 2009.II.10.106)

Identificatie en karakterisatie van immuunsysteem regulerende bloedcellen

Achtergrond: Onder gezonde omstandigheden zorgt het afweersysteem ervoor dat bv ziekteverwekkers herkend en afgevoerd worden. Het afweersysteem moet dus herkennen of iets gevaarlijk is (bv een ziekteverwekker) of niet (een lichaamseigen stof). Tegen dit laatste moet de afweer natuurlijk niet actief zijn. Bij patiënten met een auto-immuunziekte is het afweersysteem ontregeld waardoor cellen van het immuunsysteem het eigen lichaam aanvallen. In gezonde mensen gebeurt dit niet. Verschillende witte bloedcellen spelen een belangrijke rol in het voorkomen van auto-immuunziekten. In dit onderzoek willen de onderzoekers kijken hoe deze cellen er precies uitzien en hoe ze samenwerken.

Doel/hypothese: In het lichaam zorgen bepaalde “regulerende” witte bloedcellen ervoor dat het afweersysteem de juiste keuzes maakt (aanvallen van lichaamsvreemd en beschermen van lichaamseigen). In dit experiment wordt onderzocht hoe deze regulerende groep bloedcellen eruit ziet, waar ze kunnen worden gevonden en of ze met elkaar samenwerken of elkaar aansturen.

Opzet van onderzoek: Er zijn al enkele soorten regulerende witte bloedcellen bekend, maar het is ook duidelijk dat deze niet alleen hun taak verrichten maar samenwerken met andere witte bloedcellen. De onderzoekers willen bekende bloedcellen bij muizen inspuiten en bekijken welke andere regulerende cellen er vervolgens in deze muis worden opgewekt. Ze gebruiken hiervoor verschillende soorten muizen, omdat ze hierbij de inductie van cellen onder verschillende omstandigheden kunnen bekijken.

Titel studie: Inhibition of MicoRNA 223 to attenuate cardiac remodeling after myocardial infarction DEC nummer: 2010.II.04.086

MiR-A remming na een myocardinfarct om progressie naar hartfalen te beïnvloeden

Achtergrond: Als gevolg van een hartinfarct treedt er celdood op van hartspiercellen. Dit leidt tot functieverlies van het hart, wat uiteindelijk kan leiden tot hartfalen. MicroRNA A (miR-A) is een microRNA die een belangrijke rol speelt in de regulatie van ontstekingscellen. De mate van ontsteking na een hartinfarct vormt een belangrijke factor voor het ontstaan van hartfalen. Een miR-A remmer zou daarom kunnen worden gebruikt als medicijn na een hartinfarct. Hiervoor is echter eerst onderzoek nodig dat nauwkeurig in kaart brengt wat het effect van deze remming is op zowel de korte als de lange termijn na een hartinfarct met betrekking tot de mate van ontsteking en de hartfunctie.

Doel/hypothese: Dit onderzoek heeft als doel om in kaart te brengen of het remmen van microRNA A een positief effect heeft op de hartfunctie na een hartinfarct, zodat het wellicht als medicijn kan worden gebruikt na een hartinfarct.

Opzet van onderzoek: Voor dit onderzoek gebruiken de onderzoekers muizen waarbij ze een hartinfarct nabootsen. Vervolgens wordt de behandeling gestart die bestaat uit het toedienen van de remmer en een controlegroep. De muizen zullen vervolgens worden gebruikt om de mate van ontsteking te beoordelen. Ook zal er gebruik worden gemaakt van een muizen MRI om de hartfunctie van deze muizen te vergelijken. Helaas is er vooralsnog geen goed alternatief, omdat cellen in celkweek niet de situatie kunnen nabootsen die betrouwbare informatie geven over de reactie in het beschadigd hart.

Titel studie: Study on effects of bacteriophage and phage lysin administration on transmission, excretion and clinical disease after Streptococcus suis serotype 2 inoculation. DEC nummer: 2010.II.04.087

Onderzoek naar effect van behandeling met bacteriofagen en bacteriofaag-lysines op verspreiding, uitscheiding en ziekmakend vermogen van Streptococcus suis serotype 2 bij biggen.

Achtergrond: Infecties met de bacterie Streptococcus suis serotype 2. veroorzaken wereldwijd veel ziekte en sterfte bij biggen en leiden tot veel antibiotica-gebruik in de varkenssector. S.suis serotype 2 is een zoonose.

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 en door bacteriofagen geproduceerde stoffen (lysines) . Bacteriofagen zijn virussen die heel specifiek bacteriën ziek maken of doden.

Doel/hypothese: Bepalen effect van behandeling met fagen en faag lysines bij met S.suis serotype 2 besmette biggen op S.suis groei op mondslijmvlies, ontwikkeling van ziekteverschijnselen en bovendien op het optreden van overdracht van de bacterie tussen hokgenoten (=transmissie). De vooronderstelling is dat behandeling met fagen en faag-lysines zal leiden tot verminderde bacteriegroei, transmissie en ziekte.

Opzet van onderzoek: Om S.suis vrije biggen te verkrijgen, worden ze via keizersnede gehaald en met kunstmelk, onder strict hygiënische omstandigheden, opgefokt. Op een leeftijd van 4 weken krijgt de helft van het aantal biggen in de neus S.suis st. 2 gesprayed. Na 48 uur worden in 3 afdelingen 3-4 besmette biggen bij 3-4 niet besmette biggen geplaatst. De biggen worden enkele dagen of met bacteriofagen of met lysines of placebo behandeld. Bij alle biggen wordt de gezondheidstoestand dagelijks geobserveerd en worden 2 bloedmonsters genomen. Gedurende 2 weken worden er dagelijks speeksel, neus of amandel-monsters genomen om de mate van S.suis-overdracht en -uitscheiding te bepalen tussen de biggen.

Titel studie: Drempelconcentraties allergenen voor diagnostiek atopische dermatitis DEC nummer: 2010.II.04.088

Drempelconcentraties van allergenen voor de diagnostiek van atopische dermatitis bij honden.

Achtergrond: Atopische dermatitis (AD) is een genetisch bepaalde huidallergie voor huisstofmijten, pollen en dierepithelia bij honden. De aandoening heeft ernstige consequenties voor het welzijn en komt bij 10-15% van de honden voor. De oorzaak voor de allergie wordt vastgesteld d.m.v. een zgn. intradermale allergietest. Hierbij worden in de huid kleine hoeveelheden van de bovengenoemde stoffen (allergenen) ingespoten. Zwelling na 20 min is een aanwijzing voor een oorzakelijke relatie tussen de stof en de allergische verschijnselen. Het doel van het onderzoek is het vaststellen van de juiste testconcentratie van de allergenen.

Doel/hypothese: Het vaststellen van de juiste testconcentratie van allergenen voor de allergietest (en het minimaliseren van het optreden van aspecifieke reacties).

Opzet van onderzoek: Bij gezonde honden zal een serie verdunningen van allergenen worden ingespoten in de huid. Aan de hand van de huidreactie (zwelling) na 20 min kan de juiste testconcentratie voor gebruik bij honden met atopische dermatitis worden bepaald.

Titel studie: Dissecting the hierarchy of the Cardiorenal Connectors in a rat model of the Severe Cardiorenal Syndrome DEC nummer: 2007.II.03.071.v1

De hiërarchie van de cardiorenale connectoren in het cardiorenaal syndroom

Achtergrond: Gecombineerd hart- nierfalen (cardiorenaal syndroom) gaat gepaard met een hoge ziektelast. Het renine-angiotensine systeem, ontsteking, het sympathisch zenuwstelsel en de balans tussen stikstofoxide en zuurstofradicalen zien de onderzoekers als de vier belangrijke systemen (zg. cardiorenale connectoren) in het ziekteproces.

Doel/hypothese: Nu willen de onderzoekers door middel van het toepassen van medicijnen die gericht zijn op de vier connectoren, onderzoeken welke van de connectoren een prominente rol spelen in het ontstaan en de progressie van het cardiorenaal syndroom.

Opzet van onderzoek: Bij ratten wordt chronisch nierfalen en een hartinfarct aangebracht om het cardiorenaal syndroom na te bootsen. De dieren worden vervolgens behandeld met verschillende medicijn-combinaties. De hart- en nierfunctie en de eindorgaanschade wordt in kaart gebracht. Om op orgaan- en dierniveau naar chronische schade en functie te kijken is een diersmodel noodzakelijk.

Titel studie: Cardiorenal failure in combined renal failure and NO synthase inhibition: pathophysiology and treatment
DEC nummer: 2007.II.03.071/vervolg2

Gecombineerd hart- en nierfalen en de rol van stikstofoxide (NO)

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 geeft inzicht 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 van onderzoek: Bij ratten wordt chronisch gecombineerd hart-nierfalen geïnduceerd, waarna de ratten 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 diemodel noodzakelijk.

Titel studie: Repetitive stem cell injections in mice with chronic myocardial ischemia
DEC nummer: 2010.II.04.090

Seriële Stamcel Injecties in een Chronisch Infarct Model in Varkens

Achtergrond: Uit diemodelstudies en klinische trials blijkt dat het geven van een stamcelinjectie na een hartaanval een minimale verbetering van de hartfunctie geeft t.o.v. placebo. In de huidige studie willen de onderzoekers zich richten op het geven van twee afzonderlijke injecties. Zo zouden met de eerste injectie nieuwe vaten aangemaakt worden in het hart wat voor verbetering van bloedtoevoer en overleving van nieuwe cellen zorgt. Dit fenomeen willen de onderzoekers bestuderen in een chronisch infarctmodel aangezien dat dicht bij de klinische realiteit ligt. In de kliniek kunnen patiënten niet in hun acute situatie na hun hartaanval stamcelinjecties krijgen, aangezien deze cellen in het laboratorium geëxpandeerd moeten worden.

Doel/hypothese: Het effect van seriële stamcelinjecties bestuderen (tov een enkele injectie in een model van chronische ischemie). Hypothese: Seriële stamcelinjecties geven een grotere verbetering van hartfunctie dan een enkele injectie, aangezien er bij een dubbele injectie eerst nieuwe vaatvorming plaatsvindt dat de overleving van de nieuwe cellen verbetert en daarmee hun regeneratieve capaciteit bevordert.

Opzet van onderzoek: Vier weken na het percutaan induceren van een infarct wordt een eerste injectie gegeven. Vervolgens wordt 4 weken gewacht en volgt een tweede injectie. Na iedere procedure zal de hartfunctie beoordeeld worden dmv 3D-echografie, hart catheterisatie en PV-loops. Deze zullen geblindeerd worden beoordeeld.

Titel studie: The role of huCCR5 targeted antigens in CD8 T-cell priming
DEC nummer: 2010.II.04.091

Heat shock eiwitten als bron voor CD8 T-cel vaccinatie

Achtergrond: Cellulaire integriteit is van groot belang voor het overleven van een cel - vooral onder situaties van stress. Evolutionair geconserveerde eiwitten, zo genoemde "heat shock eiwitten" spelen een belangrijke rol in het handhaven van de integriteit van cellulaire eiwitten, m.n. na heat shock. Daarnaast maakt ook het afweersysteem gebruik van deze eiwitten. In het verleden zijn heat shock eiwitten met succes gebruikt om tegen tumoren te vaccineren.

De onderzoekers hebben onlangs vastgesteld dat mycobacteriële heat shock eiwitten humane dendrieten (die afweeracties initiëren) kunnen activeren, maar geen effect hebben op dendrieten van muizen. Ook kunnen humane heat shock eiwitten humane dendrieten niet activeren. De onderzoekers willen graag onderzoeken of ze van deze verschillende eigenschappen van verschillende heat shock eiwitten gebruik kunnen maken om afweerreacties te reguleren.

Doel/hypothese: De hypothese is dat het mycobacteriële heat shock eiwit HSP70 humane afweerreacties stimuleert, terwijl humaan HSP70 afweerreacties vermindert.

Opzet van onderzoek: Aangezien HSP70 aan een humane dendrietreceptor bindt en niet aan de muizen-equivalent, willen de onderzoekers muizen maken waarin de dendrieten de humane receptor tot expressie brengen. Ze hebben al een methode opgezet om vreemde eiwitten in, uit het beenmerg afkomstige, muizenstamcellen te introduceren en deze vervolgens te transplanteren. De beenmerg getransplanteerde muizen worden dan met mycobacterieel en humaan HSP70, beladen met eiwitfragmenten van routinematig gebruikte modelpathogenen, ingespoten. Vervolgens worden de eigenschappen van de opgewekte afweerreactie geanalyseerd.

I.v.m mogelijke bijwerkingen en ontbreken van gevoelige read-out systemen kan dit niet in mensen worden uitgevoerd.

Titel studie: Zijn geheugen NK cellen uit het beenmerg virus-specifiek en kunnen ze beschermen tegen een herinfectie?

DEC nummer: 2010.II.04.092

Geven ervaren NK (natural killer) cellen een betere bescherming tegen een virale infectie dan niet-ervaren NK cellen?

Achtergrond: Alhoewel men vroeger dacht dat een bepaalde tak van de afweer- de zogenaamde 'natural killer cellen' alleen maar belangrijk zijn in de vroege fase van een infectie en vrij specifiek zijn voor virussen, is recentelijk gebleken dat deze cellen ook kunnen 'herinneren'. In de huidige studie wordt onderzocht of deze ervaren NK cellen dan ook extra beschermend zijn tegen een infectie. Ook wordt bekeken of de ervaren NK cellen alleen het virus kunnen herkennen of dat dit toch een vrij specifieke herkenning is.

Doel/hypothese: De hypothese is, dat de ervaren NK cellen een virus kunnen herkennen dat ze al eerder zijn tegengekomen, en daardoor dit virus sneller kunnen opruimen.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers willen muizen ervaren NK cellen toedienen en vervolgens infecteren met verschillende soorten longvirussen. Daarna wordt bekeken of het virus sneller opgeruimd wordt. Daarnaast wordt onderzocht of deze toegediende NK cellen alleen maar reageren op het virus wat ze al eerder zagen, of ook op andere virussen.

Vergadering 19 mei 2010

Titel studie: IBV and embryonated eggs

DEC nummer: 2010.II.05.093

Infectieus bronchitis virus in kuikens

Achtergrond: In de pluimveehouderij komen zeer regelmatig infecties met het Infectieus Bronchitis Virus (IBV) voor. Deze infecties hebben, mede doordat de door IBV verzwakte dieren vaak ook met een schadelijke bacterie geïnfecteerd raken, veelal een fatale afloop. Om de bacteriële infecties tegen te gaan worden veelvuldig diverse antibiotica gebruikt. Door dit veelvuldig gebruik van antibiotica kunnen bacteriën immuun worden tegen deze antibiotica wat het voorkomen en bestrijden van deze en andere bacteriële infecties moeilijker maakt.

Het is mogelijk om kippen tegen IBV te vaccineren. De huidige vaccins bieden echter in lang niet alle gevallen voldoende bescherming. Dit wordt veroorzaakt doordat er regelmatig nieuwe varianten van het IB virus ontstaan. De studie, waarvan dit proefdiergebruik een onderdeel uitmaakt, moet leiden tot de ontwikkeling van een nieuw type vaccin dat de kippen een volledige en krachtige bescherming biedt tegen alle varianten van het IB virus. Bij een volledige bescherming tegen IBV zal het gebruik van antibiotica in de pluimveehouderij drastisch verminderd kunnen worden. Bacteriën zullen dien ten gevolge minder snel resistent worden tegen de diverse antibiotica, waardoor deze antibiotica langer inzetbaar zullen zijn in de bestrijding van een groot aantal andere aandoeningen bij de kip.

Doel/hypothese: Doel van het experiment is 1) na te gaan welke organen van kuikens, die vlak voor uitkomst besmet zijn met het infectieus bronchitis virus (IBV), (als eerste) door dit virus worden aangetast en 2) de reactie van deze en andere organen op de infectie te bestuderen.

Opzet van onderzoek: Onderzoek aan IBV m.b.v. cellijnen is niet mogelijk daar een IBV stam slechts op een cellijn groeit wanneer deze stam zich hieraan heeft aangepast. Het is echter gebleken dat het virus door deze aanpassingen ook de ziekteverwekkende eigenschappen verliest.

19-20 dagen bebroede eieren worden met een ziekteverwekkende IBV stam besmet waarbij zorg wordt gedragen noch het embryo noch de bloedvaten te raken. De volgende dagen worden de uitgekomen kuikens of de nog levende embryo's geëuthanaseerd. Van deze dieren alsmede van de afgestorven embryo's worden organen verzameld voor nader onderzoek naar o.a. aanwezigheid en locatie van het virus.

Titel studie: The immune modulating effect of a special mixture of prebiotics on immune parameters during a primary and severe RSV infection in a C57bl/6 mouse model.

DEC nummer: 2010.II.05.094

Studie naar het effect van oligosacchariden (suikers) op immuniteit getest in een muis infectie en vaccinatie model.

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 modulerend effect kunnen geven (direct of indirect via een veranderde samenstelling van de darm flora) op de reactie 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).

Doel/hypothese: Het toevoegen van oligosacchariden geeft een Th1 verhogend effect op de immuunreactie in een respiratoir infectie model. 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.

Opzet van onderzoek: In dit onderzoek wordt het immuunmodulerende effect van oligosacchariden bestudeerd. Dit doen de onderzoekers in een viraal infectie model in muizen. Deze muizen worden op een dieet gezet waar de combinatie van suikers inzitten. Daarna krijgen deze dieren een virale infectie. Na de infectie wordt naar de ontwikkeling van de immuunreactie tegen het virus gekeken en in kaart gebracht hoe zich dit uit in functionele symptomen.

Titel studie: Opzetten H1N1 challenge model in muizen

DEC nummer: 2010.II.05.095

Influenza A virus-gastheer interacties

Achtergrond: Er is behoefte aan nieuwe influenzavirus vaccins die niet langer gebaseerd zijn op de virussen zelf en die zonder gebruik van injectienaalden toegepast kunnen worden. Voor het testen van nieuwe vaccins willen de onderzoekers de muis als proefdier gaan gebruiken.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen de juiste infectiecondities vaststellen om daarna de nieuwe vaccins te kunnen testen.

Opzet van onderzoek: Muizen zullen geïnfecteerd worden met verschillende doses van het nieuwe pandemische influenza virus H1N1. Vervolgens zullen de dieren zorgvuldig worden gemonitord en uiteindelijk uitgebreid klinisch en virologisch worden onderzocht.

Titel studie: Pilot: T regulatory cell depletion

DEC nummer: 2010.II.05.096, was 2009.II.11.118

Pilot Studie: Depletie van T-regulatory cellen.

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 o.a. bij kanker en reuma. Een groot nadeel van deze eiwitten is hun immunogeniciteit; in een deel van de patiënten worden antilichamen tegen het medicijn geproduceerd. Deze antilichamen kunnen het medicijn neutraliseren en dus zorgen dat de therapie niet meer werkt. Nu wordt onderzocht waarom die antilichamen ontstaan. Als de onderzoekers 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 een bepaalde subset van immuuncellen (T-regulatory cellen) kan worden onderdrukt in muizen. Als dit mogelijk is, kunnen de onderzoekers de rol van deze subset in immunogeniciteit bepalen.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers 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 T-regulatory cellen kunnen onderdrukken door ze een 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: Determining L-NNA dose for chronic disease kidney rat model DEC nummer: 2010.II.05.097

Het ontwikkelen van een klinische strategie om door middel van beenmergafkomstige voorloper celtherapie de progressie van chronisch nierfalen te stoppen

Achtergrond: Chronische nierinsufficiëntie (onvoldoende nierwerking) is wereldwijd een groeiend probleem. Het aantal patiënten dat niervervangende behandeling (dialyse) nodig heeft neemt toe. In Nederland is in de afgelopen 10 jaar het aantal dialyse patiënten met gemiddeld 3,5% per jaar gestegen. Daarnaast hebben patiënten met chronische nierinsufficiëntie een sterk verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Het is daarom van groot belang om nieuwe methoden te ontwikkelen om voortschrijden van nierinsufficiëntie te vertragen of voorkomen of zelfs herstel van nierfunctie te bewerkstelligen.

Doel/hypothese: Beïnvloeding van het omgevingsmilieu en/of de stencellen kan de regeneratie van de bloedvaten in de nier stimuleren en de functie van de nier verbeteren.

Opzet van onderzoek: Ratten ondergaan een uninefrectomie (UNX) en worden hierdoor lichtelijk uremisch gemaakt. Hierna krijgen ze gemalen voer met 6% NaCl gedurende het hele experiment. Vanaf 1 week na UNX krijgen de dieren gemedicineerd drinkwater (200 mg/l L-NNA) of (300 mg/l L-NNA). De nierfunctie wordt gemonitord door de staartbloeddruk te meten, 24H urineverzameling en bloedafname via de staartvene. Aan het einde van de proef wordt onder narcose een bloedige bloeddrukmeting en een nierfunctiemeting uitgevoerd. Hierna worden de dieren verbloed onder narcose en wordt de overgebleven nier geperfundeed voor histologisch onderzoek.

Titel studie: Pilot study to assess the colonisation capacity of MSSA/MRSA ST398 in piglets and treatment with lysin DEC nummer: 2010.II.05.098

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

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 dierhouderij sector wil zorgen voor de bestrijding van MRSA in productiedieren. Om middelen te testen die kolonisatie tegengaan moet er een kolonisatiemodel in varkens zijn waarmee onderzoekers kunnen bepalen of de middelen effectief zijn. Daarnaast is onbekend waarom deze stam zich zo goed in productiedieren kan handhaven. Voor onderzoek hiernaar hebben onderzoekers een kolonisatiemodel nodig. Er wordt gezocht naar alternatieve behandelingen voor Staphylococci zoals lysine.

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 en door te bekijken of deze bestreden kunnen worden met lysine.

Opzet van onderzoek: Omdat de biggen vooraf gegarandeerd vrij moeten zijn van stafylococci, worden ze verkregen via keizersnede en met alternatieve moedermelk, onder stricte hygiënische omstandigheden, opgefokt. De biggen worden op 6 dagen leeftijd met een combinatie van MSSA en MRSA besmet in de neus. Op regelde tijden na de besmetting worden neusswabs van de biggen genomen die onderzocht worden voor de aanwezigheid van MSSA/MRSA. Aan het einde van de kolonisatie worden de biggen behandeld met lysine, een middel dat heel specifiek Staphylococci afdoodt. Het effect hiervan wordt gemeten.

Titel studie: Study to assess the effectivity of 0.3% NaPyrion to reduce the MRSA colonisation of naturally infected pigs and their environment.

DEC nummer: 2010.II.01.019

Experiment om te bepalen of door verneveling van 0.3% NaPyrion het aantal resistente Staphylococcus aureus bacterien in varkens verminderd kan worden

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 dierhouderij sector wil zorgen voor de bestrijding van MRSA in productiedieren, maar heeft hiervoor middelen nodig die deze bacterie kunnen doden, maar die niet schadelijk zijn voor varkens. NaPyrion is een stof die bacterie-dodend is en die mogelijk MRSA in varkens en hun omgeving kan verminderen.

Doel/hypothese: Het doel van de studie is om na te gaan of verneveling van NaPyrion in de ruimte waar varkens met MRSA gehuisvest zijn, leidt tot een vermindering van MRSA in de neus van de varkens en in de omgeving van de varkens. Opzet van onderzoek: MRSA besmette varkens worden gekocht bij een varkensbedrijf waarvan de onderzoekers weten dat er veel MRSA voorkomt. Deze dieren worden net voor het experiment naar eigen stallen gebracht. In een van de stallen wordt NaPyrion verneveld en in de controle-stal wordt water verneveld. Aansluitend aan de behandeling worden dieren met een wattenstokje in de neus bemonsterd voor MRSA. Ook nemen de onderzoekers monsters uit de omgeving van de dieren met een stofdoek. Deze wordt daarna geanalyseerd voor MRSA en andere bacterien. Als de stof werkzaam is verwachten de onderzoekers zowel in de varkens als in de omgeving een vermindering van de hoeveelheid MRSA.

Titel studie: Determination of effects of phage lysis administration on transmission, excretion and clinical disease after Streptococcus suis serotype 9 inoculation.

DEC nummer: 2010.II.05.099 (was 2010.II.02.027)

Onderzoek naar effect van behandeling met bacteriofaag lysines op verspreiding, uitscheiding en ziekmakend vermogen van Streptococcus suis serotype 9 bij biggen

Achtergrond: Infecties met de bacterie Streptococcus suis serotype 9 veroorzaken wereldwijd veel ziekte en sterfte bij biggen en leiden tot veel antibiotica-gebruik in de varkenssector.

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 door bacteriofagen geproduceerde stoffen (lysines). Bacteriofagen zijn virussen die heel specifiek bacteriën ziek maken of doden.

Doel/hypothese: Bepalen van effect van behandeling met faag lysines bij met S.suis serotype 9 besmette biggen op S.suis groei op mondslijmvlies, ontwikkeling van ziekteverschijnselen en bovendien op het optreden van overdracht van de bacterie tussen hokgenoten (=transmissie). De vooronderstelling is dat behandeling met bacteriofagen lysines zal leiden tot verminderde bacteriegroei, transmissie en ziekte.

Opzet van onderzoek: Om gegarandeerd S.suis vrije biggen te hebben, worden ze verkregen via keizersnede en met kunstmelk, onder strict 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 in 2 afdelingen 5 besmette biggen bij 5 niet besmette biggen bij elkaar geplaatst. De biggen in een afdeling worden enkele dagen met lysine behandeld, in de andere afdeling met een placebo. Bij alle biggen wordt de gezondheidstoestand dagelijks geobserveerd, worden 2 bloedmonsters genomen en gedurende 2 weken worden er dagelijks speeksel of amandel-monsters genomen.

Titel studie: Evaluatie van het effect van glycosylering op de immuunrespons tegen een recombinant, gezuiverd influenzavirus haemagglutinine (HA) antigeen.
DEC nummer: 2010.II.05.100 (was 2009.II.09.088)

Influenza A virus-gastheer interacties

Achtergrond: Er is behoefte aan nieuwe, verbeterde influenza A virus vaccins die goedkoop, snel en veilig gemaakt kunnen worden. Dit onderzoek richt zich op het verbeteren van experimentele vaccins tegen Influenza A virus.

Doel/hypothese: Onderzoeken in welke mate de versuikering van het vaccin van invloed is op de immuunrespons.

Opzet van onderzoek: Muizen zullen geïmmuniseerd worden met influenzavirus antigenen die verschillen in hun versuikering. De immuunrespons zal vervolgens worden onderzocht.

Titel studie: De rol van statine therapie op cytokine productie in de long
DEC nummer: 2010.II.05.101 (was 2008.II.03.031)

De rol van statine therapie op cytokine productie in de long

Achtergrond: Long ischemie-reperfusie schade (LIRS) is een belangrijke complicatie die kan ontstaan na longtransplantatie. De schade wordt gekenmerkt door een heftige immuunreactie, influx van ontstekingscellen, oedeemvorming en ernstige ademhalingsproblemen.

Doel/hypothese: In dit onderzoek wordt bekeken of deze ontstekingsreactie kan worden geremd met behulp van statines. Statines worden veelvuldig voorgeschreven als cholesterol-verlagende middelen; echter het is ook bekend dat statines anti-inflammatoir zijn.

Opzet van onderzoek: 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. Ratten worden onder anesthesie gebracht en aan de beademing gelegd. De bloed- en luchttoevoer naar de linkerlong wordt een bepaalde tijd afgeklemd en vervolgens weer open gezet. Shamdieren ondergaan een operatie zonder afklemming. De dieren worden na een bepaalde tijd (als de lucht- en bloedtoevoer weer normaal is) opgeofferd. Longen en andere organen worden gebruikt voor verdere analyse.

Titel studie: Extravasation of CXCR4 positive cells
DEC nummer: 2010.II.05.102 (was 2008.II.01.003)

Cel extravasatie rondom natuurlijke bypasses

Achtergrond: Een nieuw medicijn biedt mogelijk nieuwe behandelmethoden na een hartinfarct. Dit aanvullend onderzoek dient om meer informatie te verkrijgen over de invloed van dit medicijn op de cellen die betrokken zijn bij perfusieherstel.

Doel/hypothese: Behandeling met dit medicijn zorgt voor een hoger aantal aanwezige cellen die ter plekke hun werk kunnen doen. Om het mechanisme hierachter te verklaren zijn er dierproeven nodig waarbij de onderzoekers kijken of er een specifiek signaal op de migrerende cellen aanwezig is dat verantwoordelijk is voor deze migratie.

Opzet van onderzoek: Hoe cellen vanuit het bloed hun weg vinden naar het weefsel is een proces dat nog niet nagebootst kan worden in het lab. Om te zien of het signaal op deze cellen dus echt een rol speelt, zullen de onderzoekers naar het proces in een intact dier moeten kijken. Hiertoe wordt een vat in het been van het dier afgesloten waarna later het weefsel rondom dit vat wordt bestudeerd om te zien welke cellen aanwezig zijn en wat de invloed van de medicatie hierop is.

Titel studie: Contribution of AKAPs to development of cardiac hypertrophy and arrhythmias
DEC nummer: 2010.II.05.103

Bijdrage van AKAPs in de ontwikkeling van myocardiale hypertrofie en ritmestoornissen

Achtergrond: Hartfalen en de daaraan gelinkte ritmestoornissen zijn in belangrijke mate het gevolg van verstoorde adrenalinestimulatie al is het achterliggende mechanisme tot op heden slechts in grove lijnen bekend.

Doel/hypothese: AKAPs zijn eiwitten die de fine-tuning van het adrenaline signaal bewerkstelligen. De onderzoekers hebben aanwijzingen dat veranderingen in aanwezigheid en functioneren van deze eiwitten ten grondslag liggen aan het ziekteproces van hartfalen.

Opzet van onderzoek: Via een biochemische techniek als massa spectrometrie zullen de onderzoekers de hoeveelheid en het functioneren van de diverse AKAP eiwitten bepalen in gezonde en falende rattenharten. Hierna zullen ze in geïsoleerde hartspiercellen specifiek de individuele functie van de verschillende isovormen bepalen via interferentie met moleculair biologische technieken.

Titel studie: Study to assess the effectivity of 0.3% NaPyrion to reduce the MRSA colonisation of naturally infected pigs and their environment
DEC nummer: 2010.II.05.105

Experiment om te bepalen of door verneveling van 0.3% NaPyrion het aantal resistente Staphylococcus aureus bacterien in varkens verminderd kan worden

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 dierhouderij sector wil zorgen voor de bestrijding van MRSA in productiedieren, maar heeft daarvoor middelen nodig die deze bacterie af kunnen doden maar niet schadelijk zijn voor varkens. NaPyrion is een stof die bacterie-dodend is en die mogelijk MRSA in varkens en hun omgeving kan verminderen.

Doel/hypothese: Het doel van de studie is om na te gaan of verneveling van NaPyrion in de ruimte waar varkens met MRSA gehuisvest zijn, leidt tot een vermindering van MRSA in de neus van de varkens en in de omgeving van de varkens. Opzet van onderzoek: MRSA besmette varkens worden gekocht bij een varkensbedrijf waarvan de onderzoekers weten dat er veel MRSA voorkomt. Deze dieren worden net voor het experiment naar eigen stallen gebracht. In een van de stallen wordt NaPyrion verneveld en in de controle-stal wordt water verneveld. Aansluitend aan de behandeling worden dieren met een wattenstokje in de neus bemonsterd voor MRSA. Ook nemen we monsters uit de omgeving van de dieren met een stofdoek. Deze wordt daarna geanalyseerd voor MRSA en andere bacteriën. Als de stof werkzaam is verwachten de onderzoekers zowel in de varkens als in de omgeving een vermindering van de hoeveelheid MRSA.

Vergadering 16 juni 2010

Titel studie: De rol van EDA in arteriogenese, het mechanisme ontrafeld

DEC nummer: 2010.II.06.106, was 2009.II.11.116

Achtergrond: Wanneer een bloedvat verstopt raakt zal het achterliggende weefsel door gebrek aan bloedtoevoer afsterven, zoals bijvoorbeeld 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 het proces versterkt kan worden is nog niet geheel bekend.

Recent is ontdekt dat het lichaamseigen stofje EDA betrokken is bij dit proces. Hoe dit gebeurt, wordt in dit onderzoek bekeken.

Doel/hypothese: Onderzoek doen naar de betrokkenheid van lichaamseigen stof EDA bij de vorming van omleidende vaten (collateralen). De hypothese is dat de afwezigheid van EDA leidt tot een verminderde functie van monocyt (ontstekingscellen)

Opzet van onderzoek: Bij muizen waarbij EDA niet voorkomt in het lichaam willen de onderzoekers bloed verzamelen en dit vergelijken met normale muizen. Hierbij willen ze naar de werkzaamheid van specifieke ontstekingscellen (monocyten) kijken. Ze gebruiken hiervoor muizenbloed, omdat er muizen bestaan waarbij deze stof niet in het lichaam voorkomt.

Titel studie: Role of mast cells in the differentiation of induced regulatory T-cells

DEC nummer: 2010.II.06.107, was 2010.II.03.055

Mest cel gemedieerde immuun tolerantie

Achtergrond: Het is nog steeds onduidelijk hoe immuunreacties gereguleerd worden. Bekend is dat bepaalde celtypen, zoals mestcellen en regulatoire T-cellen, hierbij een belangrijke rol spelen, maar wat deze cellen precies doen en of en hoe ze elkaars werking beïnvloeden, is onbekend.

Doel/hypothese: Hypothese is dat mestcellen tijdens een ontsteking nodig zijn voor de ontwikkeling van de zgn. induceerbare regulatoire T-cellen.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers willen muizen, die geen mestcellen hebben, gebruiken om te onderzoeken of mestcellen nodig zijn om regulatoire T-cellen kunnen induceren. Daarnaast willen ze zien of zich in mestcel-deficiente muizen, die ingespoten zijn met in vitro gedifferentieerde mest cellen, regulatoire T-cellen kunnen ontwikkelen. Als dat zo zou zijn, willen de onderzoekers gen-gemanipuleerde muizen als bron voor mestcellen, t.b.v. transfer in mestcel-deficiente muizen, gebruiken. Op deze manier willen de onderzoekers aantonen of er een directe of indirecte interactie tussen regulatoire T-cellen en mestcellen is.

Titel studie: Onderzoek van de farmacokinetiek in kleine proefdieren

DEC nummer: 2010.II.06.018, was 2007.II.02.068/vervolg3

Evaluatie van de verblijftijd in het bloed van antistoffen voor kankertherapie

Achtergrond: Dit project betreft de ontwikkeling van nieuwe monoclonale antistoffen voor gebruik in de immunotherapie van onder meer kanker en reuma. Een lange verblijftijd in het lichaam is belangrijk voor de effectiviteit van deze antistoffen in patiënten.

In dit onderzoek bij muizen wordt bepaald of de betreffende producten wat dit betreft aan de verwachtingen voldoen. Aangezien het verdwijnen van antistoffen uit de bloedcirculatie een complex en deels onbekend proces is kan dit alleen in levende dieren onderzocht worden voordat het uiteindelijk in de mens geëvalueerd wordt.

Doel/hypothese: Evaluatie van de verblijftijd van therapeutische antistoffen in het bloed en het mogelijk gunstige effect van modificaties.

Opzet van onderzoek: De antistoffen worden intraveneus toegediend waarna over een periode van 2 tot 6 weken bloedmonsters genomen worden voor bepaling van de concentratie.

Titel studie: Elektrofysiologische karakterisatie van muizen haploinsufficient voor Plakophilin2 DEC nummer: 2010.II.06.109

Rol van Plakophilin2 bij remodellering van het hart na drukoverbelasting

Achtergrond: Patiënten met Arrhythmogene Rechter Ventrikel Dysplasie/Cardiomyopathy lopen risico hartritmestoornissen en hartfalen te krijgen. Deze ziekte wordt in een groot deel van de gevallen veroorzaakt door een fout in het gen dat codeert voor een van de eiwitten die zorgt dat de hartcellen goed aan elkaar vast zitten: Plakophilin2. Doordat de cellen bij deze patiënten minder goed aan elkaar vastzitten, wordt de elektrische geleiding in het hart verstoord, met als gevolg ritmestoornissen. Door muizen met maar de helft Plakophilin2 een drukoverbelasting te geven, waardoor hartfalen ontstaat, kunnen de onderzoekers de rol van dit eiwit bestuderen en doeltreffender remedies bedenken tegen plotselinge dood.

Doel/hypothese: Het ophelderen van de rol van Plakophilin2 in de remodellering van het hart bij drukoverbelasting.

Opzet van onderzoek: Dieren worden gefokt die maar de helft van de normale hoeveelheid Plakophilin2 produceren. Deze dieren worden samen met hun "gezonde" nestgenootjes geopereerd en krijgen dan een controle operatie of een drukoverbelasting aan het hart. 16 weken na deze operatie worden de dieren opgeofferd en worden de hartjes elektrofysiologisch gemeten. Ook zullen moleculaire, histologische en histochemische analyses worden gedaan om de rol van Plakophilin2 in de remodellering na drukbelasting op te helderen.

Titel studie: Pilot study: In vivo Th1 and Th17 cells depletion DEC nummer: 2010.II.06.110

Pilot Studie: Depletie van Th1 en Th17 cellen

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 (o.a. 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. In deze studie wordt onderzocht waarom die antilichamen ontstaan.

Doel/hypothese: Uit vorig onderzoek bleek dat T-cellen cruciaal zijn bij de antilichaamproductie. In deze studie wordt bekeken welke subset van T-cellen hiervoor verantwoordelijk is. Het doel van dit experiment is kijken of de onderzoekers een bepaalde subset van immuuncellen (Th1 en Th17 cellen) kunnen onderdrukken in muizen. Als dit mogelijk is, kunnen ze de rol van deze subset in immunogeniciteit bepalen.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers 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. In dit experiment zullen de onderzoekers bepalen of het mogelijk is om Th1 en Th17 cellen uit te schakelen in deze muizen. Dit doen ze door de muizen te injecteren met een stof (antistof) die de Th1 en Th17 cellen bindt. Vervolgens zullen de milten van deze muizen worden getest op de aanwezigheid van Th1 en Th17 cellen.

Titel studie: Influence of route of injection on immunogenic properties of therapeutic interferon beta

DEC nummer: 2010.II.06.111

Hoe beïnvloedt de manier van toedienen de anti lichaamrespons op therapeutische eiwitten

Achtergrond: Therapeutische eiwitten beslaan ongeveer 30% van de medicijnen die op de markt worden gebracht. Deze medicijnen hebben een revolutie op het gebied van ziektebestrijding gebracht. 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. Onderzocht wordt waarom die antilichamen ontstaan. In dit experiment wordt bekeken of de manier van toediening een rol speelt. Dit lijkt namelijk wel het geval te zijn in patiënten.

Doel/hypothese: Het doel van dit experiment is het bepalen of de manier van toediening een rol speelt bij het ontstaan van een antilichaamrespons tegen therapeutische eiwitten.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers 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 therapeutische interferon beta eiwit. In huidige studie zullen deze muizen op verschillende manieren therapeutisch interferon beta toegediend krijgen: 1. via de maagholte, 2. via de venen, 3. onder de huid, 4. in de spier. Dit zijn veelgebruikte injectiemethoden bij patiënten. De onderzoekers gebruiken hiervoor het standaard injectieschema van 5 injecties voor 5 dagen, dit 3 weken lang. Antilichaamniveaus worden bepaald in het bloed op verschillende tijdstippen tijdens het experiment.

Titel studie: Feasibility, efficacy and safety study of engineered scaffold supported autologous great vessel valve in sheep

DEC nummer: 2008.II.03.037

Veiligheid, duurzaamheid en effectiviteit van TEHV's

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, hebben mechanische defecten (opnieuw vervangen is dan noodzakelijk) en geven een immuunrespons. 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 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" programma is te komen tot de eindpunten veiligheid, duurzaamheid en effectiviteit van TEHV's als noodzakelijke stap voor klinisch gebruik.

Opzet van onderzoek: Dit onderzoek test in vivo de eerste generatie klep in het schaap 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 mnd, 2 mnd, 3mnd, 6 mnd, 1,2 jaar). Tussentijdse evaluatie vindt plaats met niet invasieve echoscopie. De eindpunten zijn adequate meegroei, sterkte, functie, morfologie en veiligheid.

Titel studie: Immuunrespons van runderen tegen het lipide alpha galactosylceramide
DEC nummer: 2010.II.06.112, was 2007.II.06.152

Immuunrespons van runderen tegen het lipide alpha galactosylceramide

Achtergrond: Er zijn geen goede vaccins beschikbaar voor rundertuberculose en paratuberculose. De vetachtige stof alpha galactosylceramide (aGalCer) stimuleert in mens en muis het immuunsysteem. Toevoeging van aGalCer aan vaccins verhoogt de effectiviteit van het vaccin in mens en muis. Het is niet zeker of er in runderen een receptor voor aGalCer is. Voordat aGalCer toegepast kan worden in vaccins voor runderen moet er bepaald worden of het wel immuunstimulerend in deze diersoort.

Doel/hypothese: Bepalen of aGalCer het immuunsysteem van runderen kan stimuleren.

Opzet van onderzoek: Drie verschillende doses aGalCer en 1 placebo preparaat zullen intraveneus toegediend worden aan 2 runderen per dosis. Op 6 verschillende tijdstippen na toediening zal er 10 ml bloed (1 buisje) afgenomen worden om de aanwezigheid van immuunsignaleringsstoffen te bepalen. De tijdstippen zijn: 0, 2, 4, 8, 16, 30 uur na injectie van aGalCer.

Titel studie: Bepalen van de betrokkenheid van regulatoire T-cellen en dendritische cellen en het mechanisme van preventie van KMA door oligosacchariden
DEC nummer: 2010.II.06.113

Opheldering van mechanismen van preventie en behandeling van koemelk allergie (KMA) door onverteerbare suikers (oligosacchariden)

Achtergrond: Voedselallergie wordt een steeds groter wereldwijd probleem. Recentelijk is het KMA model opgezet in muizen. De allergierespons in muizen lijkt op die van de mens. Naast immunologische parameters meten de onderzoekers zwelling van het oor en darmveranderingen (motiliteit/permeabiliteit). Het meten van deze darmveranderingen is niet mogelijk in de mens. Er is veel belangstelling voor therapieën om voedselallergie te voorkomen of te behandelen. Er zijn sterke aanwijzingen dat oligosacchariden(GOS/FOS/AOS) het induceren van orale tolerantie in KMA kan ondersteunen (preventie) of de klachten kan verminderen (therapie). Mogelijk kan dit onderzoek leiden tot een beter begrip van KMA en tot symptoom verlichtende therapieën.

Doel/hypothese: Het ontwikkelen van therapieën gericht op het voorkomen en behandelen van koemelk allergie middels gebruik van immunomodulerende dieetinterventie met oligosacchariden en het onderzoeken van het onderliggende werkingsmechanisme. Welke immuuncellen zijn hierbij betrokken (met bijzondere aandacht voor de antigen presenterende cel, regulatoire T-cel en mest cel)?

Opzet van onderzoek: Complexe pathofysiologische veranderingen liggen ten grondslag aan het ontstaan van voedsel allergie. Dit is niet na te bootsen in vitro. Onderzoek in de mens is onmogelijk, omdat het uitnemen van lymfeweefsel, milt en de darm niet mogelijk is. De onderzoekers willen o.a. met neutraliserende antilichamen en een MLN transfer (geïsoleerde cellen van een allergische muis overspuiten in een andere naïeve muis) de werkingsmechanismen van oligosacchariden ontrafelen. Om het aantal dieren zoveel mogelijk te beperken plannen de onderzoekers zoveel mogelijk dieren op 1 dag om het aantal controle groepen te beperken. Tevens worden er zoveel mogelijk verschillende parameters in hetzelfde dier gemeten.

Titel studie: Enhanced susceptibility to arrhythmias in pressure overloaded hearts from mice haplosufficient for Cx 43 of SCN5a
DEC nummer: 2007.II.02.051/vervolg 1

Analyse van de verhoogde kans op ritmestoornissen in muizen met een natriumkanal mutatie door middel van druk overbelasting

Achtergrond: 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: Er wordt een overdruk op het hart gecreëerd door om de transverse 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 2 verschillend genetisch veranderde muizenstammen, die beide een belangrijke, maar verschillende elektrische component in het hart verminderd tot expressie brengen. Met dit onderzoek wordt in kaart gebracht of dit ook in hartfalen dominante onderdelen zijn en welke van de twee het belangrijkste is.

Opzet van onderzoek: Dieren met 50% reductie in SCN5a of Cx43 zullen een TAC-operatie ondergaan. Verder worden er dieren gebruikt met een normale expressie in deze eiwitten. Deze dienen als controle. Daarnaast zal er van deze groepen een tweede controlegroep zijn, die wel de operatie ondergaat, maar waarbij de aorta niet zal worden afgebonden (SHAM). Na 16 weken zullen de dieren worden opgeofferd, waarna de elektrische activiteit en aritmie-gevoeligheid getest zal worden. Daarna zal het hartje worden ingevroren, zodat de onderzoekers naderhand de Cx43 en SCN5a expressie kunnen bepalen. Daarnaast zal de bindweefselvorming geanalyseerd worden.

Titel studie: Mechanisms of immunization using the murine EL4 lymphoma
DEC nummer: 2010.II.06.115, was 2009.II.06.048

Mechanismes van een nieuwe immunisatie methode

Achtergrond: Antistoftherapie is een belangrijke nieuwe behandelingsmethode van kankerpatiënten.

Monoklonale antistoffen zijn meestal ontwikkeld in de muis door middel van immunisatie. Succesvolle immunisatie van de muizen is dus een cruciaal onderdeel van het genereren van therapeutische antistoffen. Echter, dit is soms een lastig proces. Er zijn moleculen waar het is moeilijk om antistoffen tegen op te wekken. Een voorbeeld hiervan is CD20. CD20 is tevens de meest gebruikte target van klinische antistoffen. Meer efficiënte immunisatie methodes zijn dus hard nodig.

Doel/hypothese: De onderzoekers hebben recentelijk een muis tumorcellijn gegenereerd die de humane CD20 tot expressie brengt. Zij hebben gezien, dat wanneer deze cellen intraveneus in de muis zijn gespoten, zich een sterke immune respons ontwikkelt tegen het humane CD20 molecuul. Dit is heel opvallend, omdat CD20 juist niet immunogeen zou zijn. In deze proeven gaan de onderzoekers het mechanisme van deze sterke immunisatie uitzoeken.

Opzet van onderzoek: Om te kijken of het immunisatie effect voor andere moleculen geldt, gaan de onderzoekers CD20 op deze lymfoom cellijn vervangen door een ander humaan molecuul. Zij gaan een andere cellijn testen met humaan CD20 erop om te kijken of de specifieke eigenschappen van de lymfoom cellijn essentieel zijn. Beter inzicht zal het ontwikkelen van nieuwe antistoffen steunen. In deze aanvraag wordt specifiek het mechanisme van de immunisatie door EL4 cellen bestuderen.

Dit onderzoek kan alleen in muizen gebeuren, in vitro is niet mogelijk. Wel zullen zoveel mogelijk analyses in vitro worden gedaan.

Titel studie: Effect of Keratinocyte Growth Factor on arthritis development

DEC nummer: 2010.II.06.116, was 2009.II.03.023

Het voorkomen of onderdrukken van ontstekingsziekten via behandeling met „heat shock“ eiwitten (HSPs)

Achtergrond: HSP-eiwitten spelen een belangrijke rol in reuma en kunnen experimenteel opgewekte artritis in muizen onderdrukken.

Doel/hypothese: Het mechanisme waardoor HSP-eiwitten artritis kunnen onderdrukken, zal bestudeerd worden. Onderzocht wordt of 1. afweercellen die deze zelf-HSP-eiwitten herkennen in de muis aanwezig zijn, 2. wat hun aantal en kenmerken zijn, 3. of de onderzoekers hun aantal in vivo kunnen moduleren en 4. wat het effect daarvan is op artritis.

Opzet van onderzoek: Omdat specifieke afweercellen in kleine hoeveelheden aanwezig zijn, vaccineren de onderzoekers de muizen met muizen HSP-eiwitten in adjuvant. Daardoor zullen de eventueel aanwezige zelf-HSP-specifieke cellen delen, zodat de onderzoekers ze gemakkelijker kunnen meten (1). Daarnaast willen ze een in vitro systeem opzetten, om de cellen verder te karakteriseren wat betreft hun fenotype en aantal (2). Ten slotte wordt geprobeerd om het aantal zelf-HSP-specifieke T cellen te vermeerderen door de thymus output te beïnvloeden (3) en wordt bekeken wat het effect daarvan is op experimenteel opgewekte artritis (4).

Titel studie: Diffusie gewogen beeldvorming, T2-gewogen en late-contrast enhancement MRI na myocardinfarct in de muis

DEC nummer: 2009.II.07.070

Testen van nieuwe MRI technieken om een beter beeld te krijgen van de schade bij een hartaanval

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 eventuele behandeling daarop aan te kunnen passen.

Doel/hypothese: Doel: Het vergelijken van kwaliteit van nieuwe MRI technieken met tot dusver gangbare technieken.

Hypothese: 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 van onderzoek: De onderzoekers gebruiken muizen die een hartaanval ondergaan, waarna een MRI scan van het hart gemaakt wordt. De verkregen beelden worden vergeleken 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: Pilot studie naar de toxiciteit van een similar ijzer sucrose complex (ISS) ten opzichte van het originele product Venofer®

DEC nummer: 2010.II.07.117

Therapeutisch ijzer: Toxiciteit van verschillende ijzermedicijnen

Achtergrond: IJzergebrek is een veelvoorkomend probleem. Het kan leiden tot vermoeidheid, haaruitval, maar ook groeistoornissen en depressie. Om ijzergebrek te behandelen, zijn verschillende ijzermedicijnen op de markt. Deze medicijnen kunnen echter leiden tot schade/toxiciteit aan de lever, hart en nieren. In deze studie wordt de toxiciteit van twee ijzermedicijnen op de markt vergeleken. Hierdoor kunnen de onderzoekers bepalen welke ijzermedicijnen op de markt minder schadelijk kunnen zijn voor patiënten. Dit onderzoek wordt uitgevoerd in Sprague Dawley ratten.

Doel/hypothese: Het bepalen van de toxiciteit van twee ijzermedicijnen op de markt.

Opzet van onderzoek: Ratten zullen gedurende vier weken ijzercomplexen toegediend krijgen via i.v. injectie. De dieren worden 1X per week geïnjecteerd. Op verschillende tijdstippen zal bloed worden afgenomen en getest worden op ijzerconcentratie. Post mortem zullen de nieren, hart en lever op toxiciteit bestudeerd worden. Dit onderzoek wordt in ratten uitgevoerd, omdat een organisme met een intact immuunsysteem vereist is.

Titel studie: Effects of route of administration of influenza virus and effect of chicken strain on outcome of infection

DEC nummer: 2010.II.07.118, was 2010.II.01.003

Het belang van route van infecteren met influenza infectie en het verschil in gevoeligheid tussen vleeskippen en legkippen
Achtergrond: Vogelgriep kan voor ernstige uitbraken van ziekte zorgen in kippen en ander pluimvee. Wanneer een virus van dier op mens overspringt, kan dit ook in de mens zorgen voor ernstige ziekte. Op dit moment worden uitbraken onder controle gehouden door middel van het noodslachten.

Doel/hypothese: Onderzocht wordt of er een verschil is in uitkomst van influenza virus infectie wanneer via het oog en de neus of wanneer via de luchtpijp en de neus wordt geïnfecteerd. Verder wordt onderzocht of vleeskippen minder gevoelig zijn voor influenza virus dan legkippen.

Opzet van onderzoek: Vleeskippen en legkippen worden of via het oog en de neus, of via de luchtpijp en de neus geïnfecteerd met influenza virus. Een aantal dagen na infectie worden de dieren doodgemaakt en de hoeveelheid virus aanwezig in verschillende organen wordt gemeten.

Titel studie: Necrostatin-1, administration after acute myocardial infarction in the mouse heart to prevent cell death

DEC nummer: 2009.II.07.067

Blokkade van celdood door toediening van Nec-1 na een hartinfarct

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 van onderzoek: 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 en een controlegroep. Helaas is er vooralsnog geen goed alternatief, omdat cellen in celkweek niet de situatie kunnen nabootsen die betrouwbare informatie geeft over de reactie op Nec-1 in het beschadigd hart.

Titel studie: Coronary allograft vasculopathy: An immune proliferatieve disease due to the induction of a pro-fibrogenic respons by infiltrating lymphocytes
DEC nummer: 2009.II.07.066

Afwijkingen in de kransslagaders van het hart als gevolg van afstotingsverschijnselen in patiënten die een harttransplantatie hebben ondergaan

Achtergrond: Harttransplantatie is een 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 welke de optredende vernauwingen in de kransslagaders kunnen tegengegaan/ondervangen.

Opzet van onderzoek: 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 harttransplantatie patiënten. 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.

Vergadering 7 juli 2010

Titel studie: Genereren van monoclonale antilichamen tegen IFN gamma van olifant, neushoorn en leeuw

DEC nummer: 2010.II.07.119

Diagnostiek van Tuberculose in wildlife

Achtergrond: Net als mensen kunnen wilde dieren (in gevangenschap of vrij levend) besmet worden met de ziekteverwekker van tuberculose en deze ziekte zich ook ontwikkelen. Tuberculose in dieren vormt een risico voor de mens, zeker in gebieden waar AIDS (waarbij de afweer (sterk) verzwakt is) veel voorkomt zoals in Zuid Afrika en Azië. Daarnaast zijn de Aziatische olifant, neushoorn en leeuw, diersoorten waarin tuberculose een dodelijke afloop zal hebben, bedreigde diersoorten. Diagnostiek (met name vroege diagnostiek) met een test als de IFN gamma test vormt de basis voor controle en eventueel bestrijding van de uitbreiding van zowel runder als humane TB in wilde diersoorten in dit geval specifiek de olifant, neushoorn en leeuw.

Doel/hypothese: Genereren van monoclonale antilichamen met als doel deze te gebruiken als hulpmiddel in de te ontwikkelen IFN gamma test ter diagnose van tuberculose in Aziatische en Afrikaanse olifanten, neushoorn en leeuw.

Opzet van onderzoek: Als hulpmiddel in de te ontwikkelen IFNgamma test worden antilichamen gebruikt die als geen ander molecuair gereedschap in staat zijn kleine hoeveelheden van het IFNgamma, dat gemaakt wordt door cellen van een met tuberculose besmet individu, op te sporen. Om deze antilichamen te verkrijgen worden muizen geïmmuniseerd met IFNgamma. De antilichaamvormende cellen uit die muizen worden daarna gebruikt om "eeuwigdurende" cellijnen te maken die het antilichaam in het lab buiten de muis kunnen produceren.

Titel studie: Effect van deeltjesgrootte en antigen immobilisatie op de efficiëntie van vaccins na nasale en intramusculaire toediening.

DEC nummer: 2010.II.07.120

Achtergrond: Vaccinatie via de neus heeft vele voordelen ten opzichte van klassieke intramusculaire administratie, aangezien via deze route het aantal vaccinaties kan worden verminderd en naadloos gewerkt kan worden. Echter, het werkingsmechanisme achter vaccinatie via de neus is nog onduidelijk, wat het moeilijk maakt om op een rationele manier de juiste vaccin formulering samen te stellen. Er zijn sterke aanwijzingen dat vooral materiaal in deeltjes- of aggregaat-vorm goede vaccinatie resultaten geeft. Hoe een deeltje er juist moet uitzien om goed te werken is nog niet bekend, maar wellicht zijn grootte en lading van de deeltjes belangrijke parameters.

Doel/hypothese: Het doel van dit onderzoeksprogramma is het bepalen van de optimale fysisch chemische parameters van polymeren deeltjes als afgiftesysteem voor antigenen toegediend via de neus. Met als belangrijkste parameters, grootte en de lading van de deeltjes. Daarnaast wordt er gekeken of reversibele immobilisatie van het antigen een positief effect heeft op de efficiëntie en houdbaarheid van het vaccin.

Opzet van onderzoek: De invloed van de deeltjesgrootte wordt getest door deeltjes met verschillende groottes te maken (0.2 μm , 2 μm , 20 μm) van methacrylated dextran and methacrylic acid (DEXMA). Deze deeltjes zijn negatief geladen. Om het effect van de lading te onderzoeken, worden deze deeltjes ook gecoat met een positief geladen polymeer, N-trimethyl chitosan (TMC). Tenslotte, wordt er gekeken naar het effect van reversibele immobilisatie van het antigen. Deze groepen zullen antwoord geven op de vraag welk soort deeltjes het meest effectief is voor vaccinatie via de neus. Voor vaccinatie studies zijn er geen geschikte in vitro equivalenten beschikbaar.

Titel studie: Pilot: T regulatory cell depletion.

DEC nummer: 2010.II.05.096

Pilot Studie: Depletie van Tregulatory cellen.

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 (o.a. 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. In deze studie wordt onderzocht waarom die antilichamen ontstaan.

Doel/hypothese: Uit vorig onderzoek bleek dat T-cellen cruciaal zijn bij de antilichaamproductie. De onderzoekers willen nu 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 van onderzoek: De onderzoekers 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 loop van tijd ook antilichamen tegen het eiwit. De onderzoekers willen in deze muizen bepalen of ze Tregulatory cellen kunnen onderdrukken door ze een 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 Tregulatory cellen in het ontstaan van de antilichamen te bepalen.

Titel studie: Influence of different dosage regime on immunogenic properties of therapeutic interferon beta.

DEC nummer: 2010.II.07.121

Bepalen of verschillende dosissen van het medicijn interferon beta verschillende immuunresponsen veroorzaken

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 (o.a. 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. In deze studie wordt onderzocht waarom die antilichamen ontstaan.

In dit experiment willen de onderzoekers bekijken of verschillende dosissen van een eiwitmedicijn (interferon beta) tot verschillende hoeveelheden antilichamen leidt.

Doel/hypothese: Het bepalen of het geven van verschillende dosissen interferon beta ook tot verschillende mate van immunogeniciteit leidt. Deze informatie vergroot ons inzicht in het onderliggende mechanisme dat tot antilichaamproductie resulteert en kan helpen betere therapieën voor patiënten te ontwikkelen.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers 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. Deze muizen en een controlegroep worden voor 3 weken, 5 keer per week geïnjecteerd met verschillende dosissen interferon beta. Voor, tijdens en na de laatste injectie wordt bloed afgenomen en getest op de aanwezigheid van antilichamen.

Titel studie: Nasal AIV vaccination using mucosal adjuvant DEC nummer: 2010.II.07.122

Vaccineren tegen influenza via de neus

Achtergrond: Jaarlijks worden vele mensen gevaccineerd tegen de griep (het influenza virus). Dit gebeurt vaak via een injectie in de spier. Ook in kippen die ingeënt worden tegen vogelgriep, gebeurt dit via een injectie in de spier. Wanneer een dergelijke vaccinatie via de neus (spray vaccinatie) gegeven zou kunnen worden zou dat vele voordelen kunnen hebben. Het is gemakkelijk en mens- en diervriendelijk om grote groepen beschermen zonder ze te hoeven prikken. Helaas is er nog niet veel bekend over wat er precies gebeurt na vaccineren via de neus. Dit laatste kan heel belangrijk zijn bij bijvoorbeeld uitbraken van de vogelgriep.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen kijken of een vaccinatie via de neus in de kip en in de muis eenzelfde immuunreactie opwekt in het immuunsysteem van de neus wanneer ze met een specifieke hulpstof vaccineren.

Opzet van onderzoek: Muizen (als model voor de mens) en kippen worden gevaccineerd via de neus met een griepvac-
cin. Daarna kijken ze naar de immuunresponsen in beide dieren en de bescherming tegen een griepinfectie.

Titel studie: Beschrijving electronenmicroscopische morfologie oviduct na infectie met *Mycoplasma synoviae*. DEC nummer: 2010.II.07.123 (was 2008.III.07.069)

Achtergrond: Infectie met de bacterie *Mycoplasma synoviae* (Ms) in het oviduct van de leggende hen is een beschreven oorzaak voor glaspunteieren, waarbij een defect bestaat in de mineralisatie aan de punt van het ei. In het lopend experiment werden veranderingen aan trilharen van het epitheel in het oviduct gevonden. Kennis omtrent het verloop van de verspreiding van Ms over het oviduct is van belang om het verband tussen gevonden veranderingen en de aanwezigheid van Ms te evalueren.

Doel/hypothese: Het verkrijgen van positief controle materiaal van hennen die in een (sub)acute fase van de infectie verkeren om daar het verloop van de verspreiding van de betrokken bacterie uit af te leiden.

Opzet van onderzoek: 4 hennen die net begonnen zijn met leggen worden intratracheaal geïnoculeerd met *Mycoplasma synoviae* en 3 weken daarna gedood en van respiratietractus (trachea, luchtzakken) en oviduct (verschillende segmenten) wordt dan met immunologische kleurtechnieken lichtmicroscopisch onderzocht waar zich Ms bevindt.

Titel studie: Subset depletion and its effect on perfusion recovery DEC nummer: 2010.II.07.124

De rol van ontstekingscellen en bloedplaatjes in het herstellen van de bloed stroom

Achtergrond: Herstellen van de bloedstroom na het afsluiten van een bloedvat tijdens bijvoorbeeld een hartinfarct is van groot belang voor het herstel van de patiënt. Eerdere onderzoeken hebben laten zien dat verschillende componenten van het bloed hierbij een belangrijke rol spelen. In dit onderzoek willen de onderzoekers de rol van twee nog niet onderzochte componenten beter bekijken.

Doel/hypothese: De functie van ontstekingscellen en bloedplaatjes in het herstellen van de bloedstroom beter bekijken.

Opzet van onderzoek: Bij muizen zal de bloedstroom in één van de achterpoten geblokkeerd worden, een procedure waar zij relatief weinig last van ondervinden. Vervolgens zal het herstel van de bloedstroom in de dagen daarna gemeten worden. M.b.v. medicatie worden vervolgens de ontstekingscellen of plaatjes uit het bloed verwijderd. Het effect hiervan op het herstellen van de bloedstroom laat vervolgens zien of deze componenten een rol spelen bij het herstellen van de bloedstroom.

Titel studie: Follow-up studies on host-pathogen interactions of *S. pneumoniae* and aged mice colonisation and pneumonia infection

DEC nummer: 2010.II.07.125 (was 2009.II.10.107)

Verder onderzoek naar de interactie tussen de gastheer en pneumokokken bacteriën in bejaarde muizen tijdens kolonisatie en infectie

Achtergrond: Longontsteking veroorzaakt door de pneumokokken 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 van onderzoek: 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 al de 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 kijken naar de verschillen in pneumonie-infectie tussen twee van de belangrijkste soorten pneumokokken.

Titel studie: Detectie van cardiale fibrose met het collageen bindingseiwit CNA35.

DEC nummer: 2010.II.07.126

CNA35 als nieuwe detectiemethode van bindweefsel in het hart

Achtergrond: Bij hartaandoeningen treedt vrijwel altijd verbindweefseling van het hart op. Dit bindweefsel zorgt voor stijfheid van het hart en vergroot de kans op ritmestoornissen. Door het bindweefsel goed te bestuderen kan extra informatie over de status van het hart verkregen worden. De detectie van bindweefsel gebeurt tot nu toe met behulp van het nemen van een biopsie en kleuringen van het biopsie.

Het gebruik van het eiwit CNA35 is een nieuwe detectiemethode van bindweefsel. CNA35 met een fluorescente groep bindt aan het bindweefsel en kan terug gevonden worden met een microscoop. De onderzoeken die tot nu toe gedaan zijn naar dit CNA35, zijn gedaan op cellen, weefsellagen en vaten.

Doel/hypothese: Dit onderzoek heeft als doel om te bekijken of CNA35 ook in een intact hart gebruikt kan worden als detectiemethode voor bindweefsel, en of het vergelijkbaar is met de huidige methoden. Als dit zo is, kan dit onderzoek een opstapje zijn naar het gebruik van CNA35 bij beeldtechnieken zoals MRI, zodat op een niet-invasieve manier het bindweefsel in kaart gebracht kan worden.

Opzet van onderzoek: In dit onderzoek wordt een muismodel gebruikt waarin een specifiek eiwit in het hart tot overexpressie wordt gebracht. Hierdoor ontstaat in deze muizen in de eerste drie weken postnataal al een vergroot hart en vindt verbindweefseling van het hart plaats. Vier weken postnataal wordt het hart uit de muis gehaald en zal aan het geïsoleerde hart het CNA35 worden toegediend. Na 15 of 45 minuten zal het hartje vervolgens gebruikt worden om onder de microscoop het CNA35 te traceren en de hoeveelheid bindweefsel aan te tonen.

Titel studie: Host-pathogen interactions of *S. pneumoniae* and aged mice during colonisation, infection, and vaccination
DEC nummer: 2009.II.10.107

Interactie tussen de gastheer en pneumokokken bacteriën in bejaarde muizen tijdens kolonisatie, infectie en vaccinatie

Achtergrond: Longontsteking veroorzaakt door de pneumokokken 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 te proberen nieuwe preventiestrategieën te formuleren.

Opzet van onderzoek: 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 al de 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 in ouderen.

Titel studie: Primary factors affecting the accuracy of ATLAS
DEC nummer: 2010.II.07.127

Onderzoek naar de nauwkeurigheid, robuustheid en snelheid van een nieuwe, niet-invasieve methode voor het nauwkeurig positioneren van de tip van een katheter bij het hart.

Achtergrond: Een PICC is een snel populairder wordend type katheter. Het biedt veel voordelen voor de patiënt, maar is moeilijk in te brengen voor de verpleegkundige. De punt van de PICC moet namelijk precies bij de ingang van het hart liggen, wat natuurlijk niet van buitenaf te zien is.

De onderzoekers denken dat de plaats van de katheter ten opzichte van het hart te meten is door een kleine elektrische stroom door de PICC te sturen. Als de punt dan het hart nadert, is op de borstkas een met-de-hartslag variërend elektrisch signaal te meten, wat de juiste positie van de PICC lijn aangeeft.

Dierproeven zijn nodig om de goede werking van deze UMC Utrecht uitvinding te onderzoeken, als aanloop naar testen op mensen.

Doel/hypothese: Het doel is drievoudig:

- 1) Onderzoek van nauwkeurigheid en snelheid van de techniek, onder verschillende condities;
- 2) Vergaren van realistische data, om een computermodel te kunnen testen, om meer dierproeven te voorkomen;
- 3) Optimaliseren van de techniek op basis van de gevonden realistische signalen, voor verder testen in mensen.

Opzet van onderzoek: Voor alle vragen is nagegaan of dierproeven noodzakelijk waren. Het gemeten signaal wordt door zeer veel, complexe factoren beïnvloed: de vorm en ligging van het hart, de manier van kloppen, de vorm van de longen, de ademhaling, etcetera. Daarom kan deze methode in eerste instantie alleen met dierproeven onderzocht worden. Er worden varkens gebruikt, vanwege de gelijkenis van hun hart met dat van mensen.

Onderzoek met kunstmatig bewogen harten in overleden mensen bleek niet mogelijk. De positie van het dier, de hartslag en ademhaling zullen gevarieerd worden, terwijl zo veel mogelijk data verzameld wordt. Speciale tests betreffen het effect van een pacemaker en bepaalde hartafwijkingen.

Titel studie: Study to assess the effectivity of lysin treatment to reduce the MRSA colonisation of naturally infected pigs

DEC nummer: 2010.II.07.128

Experiment om te bepalen of door locale behandeling met lysinen het aantal resistente Staphylococcus aureus bacteriën in varkens verminderd kan worden

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 dierhouderij sector wil zorgen voor de bestrijding van MRSA in productiedieren, maar heeft daarvoor middelen nodig die deze bacterie kunnen doden maar niet schadelijk zijn voor varkens. Lysinen zijn stoffen die bacterie-dodend zijn en die mogelijk de hoeveelheid MRSA in varkens kunnen verminderen. Ze geven voor zover bekend geen enkel nadelig bijeffect.

Doel/hypothese: Het doel van de studie is om na te gaan of een plaatselijke (neus) behandeling van varkens die MRSA in de neus hebben, kan leiden tot een vermindering van aantallen van deze MRSA.

Opzet van onderzoek: MRSA besmette varkens worden gekocht bij een varkensbedrijf waarvan de onderzoekers weten dat er veel MRSA voorkomt. Deze dieren worden net voor het experiment naar eigen stallen gebracht. Hier worden de dieren twee keer per dag behandeld met lysinen (vloeistof in de neus). Tussen de behandelingen worden de dieren met een wattenstokje in de neus bemonsterd voor MRSA. Naast de lysinen-groep is er een controlegroep varkens die behandeld wordt met een neutrale vloeistof. De monsters worden geanalyseerd voor MRSA (en andere stafylokokken). Als de stof werkzaam is, verwachten de onderzoekers een vermindering van de hoeveelheid MRSA in de neus van de varkens die met lysinen zijn behandeld.

Titel studie: Looking at Early In Vivo Responses in the Colon after DSS Administration

DEC nummer: 2010.II.07.129

Het Bekijken van Vroege Ontsteking Tekens In Vivo Dextran Sodium Sulfate Colitis.

Achtergrond: Het dextran natrium sulfaat (DSS)-veroorzaakte model van dikkedarmontstekingen in muizen wordt vaak gebruikt voor onderzoek naar betreffende ontstekingsdarmziekte bij mensen. De reden is dat dit een efficiënt en eenvoudig model voor ontsteking in de dikkedarm is. Het meeste onderzoek concentreert zich op de intense ontsteking die in dit model wordt gevonden. Nochtans, wordt de initiatie van ontsteking zelden bestudeerd. Het is het doel van deze studie om te bekijken hoe de ontsteking in het DSS model wordt gevestigd en deze lessen toe te passen op het creëren van medicijnen die kunnen helpen IBD voorkomen in plaats van alleen medicijnen die alleen de symptomen van IBD behandelen.

Doel/hypothese: Onderzoek de vroege tekens van ontsteking binnen het DSS model van colitis en pas deze informatie toe op het ontwikkelen van nieuwe medicijnen.

Opzet van onderzoek: Muizen worden behandeld met DSS en weefsels worden geïsoleerd op vroege tijdstippen zoals 6 uren, 12 uren, 1 dag, 2 dagen en 3 dagen. De weefsels worden daarna geanalyseerd met immunohistochemistry en simpele histologie.

Titel studie: Exosomes from progenitor cells to improve regeneration

DEC nummer: 2010.II.07.130

Reparatie van het hart met exosomen van stamcellen

Achtergrond: Na een hartinfarct wil men er voor zorgen dat het beschadigde stukje hart wordt vervangen door nieuwe spierweefsel. Hiervoor zijn er ook nieuwe bloedvaten nodig. In kweekmodellen heeft men bewezen dat exosomen, hele kleine blaasjes met groeifactoren en vele andere signalen, de migratie van endotheel cellen kunnen bevorderen en hiermee de ingroei van nieuwe vaatjes. Dit proces willen de onderzoekers nu bevestigen in een in vivo model voor angiogenese. Omdat ze ook willen begrijpen hoe dit proces precies werkt, willen de onderzoekers een eiwit (EMMPRIN) blokkeren, omdat ze in kweekmodellen hebben kunnen laten zien dat deze blokkering er voor zorgt dat exosomen geen effect meer hebben op de ingroei van endotheel cellen.

Doel/hypothese: De onderzoekers verwachten dat exosomen van twee soorten stamcellen in staat zijn de migratie van endotheel cellen te verbeteren.

Opzet van onderzoek: Bij een muis wordt er onderhuids een gel (matrigel-plug) geplaatst waardoor het omliggende weefsel hierin kan migreren. Door toevoeging van exosomen in de matrigel plug verwachten de onderzoekers dat er meer migratie zal plaatsvinden tenzij deze exosomen vooraf zijn behandeld met een antilichaam tegen het eiwit EMMPRIN. Twee weken na het plaatsen van de matrigel plug (met of zonder exosomen) worden de matrigel plugs verwijderd en zullen de onderzoekers het aantal en het type gemigreerde cellen kwantificeren.

Titel studie: Exosome release after cardiac ischemia

DEC nummer: 2010.II.07.131

Exosomen van het beschadigde hart

Achtergrond: Exosomen zijn kleine blaasjes die door cellen geproduceerd kunnen worden. Deze blaasjes zitten vol met groeifactoren en andere signaal moleculen die van een cel naar een andere cel kunnen worden overgebracht. Cellen die in stress geraken, zoals bij een hartinfarct waar veel cellen dood gaan, maken exosomen met een andere inhoud dan gezonde cellen. De verandering van inhoud is belangrijk omdat ze hiermee kunnen begrijpen hoe en waarom omliggende cellen reageren op het hartinfarct. Door te begrijpen wat er in de exosoom zit en hoe de cel hierop reageert, kunnen de onderzoekers beter voorspellen of een patiënt een hartinfarct heeft en vervolgens betere behandelmethoden ontwikkelen. Doel/hypothese: De onderzoekers verwachten dat exosomen die geproduceerd worden door het hartweefsel, als gevolg van een hartinfarct een andere inhoud hebben die ervoor zorgt dat de omliggende cellen anders reageren dan wanneer ze in aanraking komen met "gezonde" exosomen.

Opzet van onderzoek: Bij muizen zal de kransslagader worden afgebonden zodat er minder zuurstof en voedingsstoffen naar het hart kunnen gaan. Vervolgens zal bloed worden verzameld en wordt het dierexperiment gestopt. Er is geen goed alternatief voor dit dierexperiment, omdat cellen in celkweek niet de situatie kunnen nabootsen van het gehele hart en een hartinfarct. Aangezien de onderzoekers geïnteresseerd zijn in de exosomen van het hart zullen ze gebruik moeten maken van intact hartweefsel.

Vergadering 18 augustus 2010

Titel studie: Rol van CD1d op samenstelling darmflora

DEC nummer: 2010.II.08.132

De rol van CD1d en NKT cellen op de samenstelling van de darmflora

Achtergrond: Chronische darmontstekingen, zoals bij patiënten met de ziekte van Crohn, kunnen veroorzaakt worden door een verstoorde balans van goede en pathogene bacteriën in de darm. De homeostase wordt o.a. in stand gehouden door het produceren van antimicrobiële eiwitten door zogenaamde Paneth cellen. In eerdere studies hebben de onderzoekers aanwijzingen gevonden dat een speciale subset van T cellen (NKT) een rol kan spelen in het activeren van Paneth cellen. Een verstoorde Pc activatie kan leiden tot een andere samenstelling van darmflora en verhoogde kans op chronische darmontstekingen.

Doel/hypothese: Door het vergelijken van de darminhoud van muizen (met of zonder NKT cellen) die in eenzelfde kooi zijn opgegroeid, kunnen de onderzoekers bepalen wat het effect van NKT cellen is op de samenstelling van de darmflora. De aan- of afwezigheid van bepaalde bacteriën kan aanwijzingen geven over de rol van NKT cellen in het reguleren van microbiële homeostase in de darm.

Opzet van onderzoek: Om een goede vergelijking te maken tussen de darminhoud van muizen die wel (normaal) of geen (CD1d-knockout) NKT cellen hebben, zullen de dieren littermates moeten zijn en moeten opgroeien in dezelfde kooien.

De onderzoekers zullen CD1d-knockout muizen 1x terugkruisen met een (normale) B6 stam en vervolgens de heterozygote muizen inkruisen. De nakomelingen uit deze kruising zullen bestaan uit WT, heterozygoten en knockout littermates in de verhouding 1:2:1. Van deze muizen wordt, op een leeftijd van 6-8 weken, de darminhoud geanalyseerd en na afloop zal genotypering uitwijzen welke resultaten bij welke groep horen.

Titel studie: Effect van neuraminidase op de immuunrespons tegen het haemagglutinine eiwit

DEC nummer: 2010.II.08.133

Influenza A virus-gastheer interacties

Achtergrond: Influenza virussen vormen een blijvende bedreiging voor dier- en volksgezondheid. De geschiedenis leert dat vaccinatie daartegen de meest afdoende bescherming is. De tot nu toe gebruikte vaccins bestaan uit geïnactiveerde virussen welke doorgaans worden geproduceerd in eieren. Er zijn allerlei redenen - m.n. om af te raken van het moeten werken met de virussen zelf en met eieren - om de vaccins te baseren op veiligere, goedkopere en effectievere antigenen en formuleringen. De onderzoekers hebben daarbij ingestoken op synthetische vormen van de voor bescherming tegen influenza essentiële antigenen HA en NA, en met succes, zoals bleek uit recente experimenten in kip, fret en varken.

Doel/hypothese: Doel is het bevestigen van de in fretten gevonden significante verhoging van de immuunrespons tegen HA door het NA. In muizen willen de onderzoekers deze opmerkelijke waarneming reproduceren waarbij ze bovendien willen vaststellen of dit effect wordt bepaald door de enzymatische activiteit van het NA eiwit.

Opzet van onderzoek: Voor vaccinatiestudies als deze zijn geen in vitro alternatieven beschikbaar. In de proef zullen muizen worden geïmmuniseerd met gezuiverde preparaten van het HA eiwit, het NA eiwit en de combinatie van deze beide eiwitten (alle afkomstig van het pandemische H1N1 influenza virus). Van het NA eiwit is bovendien een mutant gemaakt die door de verandering van 1 aminozuur niet meer enzymatisch actief is. Ook dit NA wordt meegetest in combinatie met het HA om de betekenis van de neuraminidase activiteit te kunnen vaststellen. De muizen zullen tweemaal worden geïmmuniseerd waarna de antilichaamtiter in bloed zullen worden bepaald d.m.v. standaard bepalingen, o.a. virusneutralisatie.

Titel studie: Opregulatie van connexine in gekweekte myocyten en geïsoleerde, Langendorff geperfundeerde, muizen harten: Effecten op geleidingssnelheid en aritmogeniteit
DEC nummer: 2007.II.03.107

Opregulatie van connexine eiwitten in muizen hartspiercellen en Langendorff-geperfundeerde muizenharten: effect op conductiesnelheid en gevoeligheid voor ritmestoornissen.

Achtergrond: De helft van de mensen met hartfalen sterft als gevolg van een hartritmestoornis. Een 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 (Cx 43) en toename van bindweefsel (fibrose) is precies wat de onderzoekers vinden 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 van onderzoek: 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 d.m.v. een virus dat productie van Cx43 bevordert.

Titel studie: Autologe beenmergtransplantatie met regulatoire T cellen als behandeling van experimentele artritis (Proteoglycaan Geïnduceerde Arthritis)

DEC nummer: 2010.II.08.134, was 2009.II.06.047

Autologe beenmergtransplantatie (aBMT) met extra regulatoire T cellen als behandeling van experimentele artritis (Proteoglycaan Geïnduceerde Arthritis)

Achtergrond: Ernstig zieke kinderen met Juveniele Idiopatische Arthritis (JIA) kunnen als laatste behandelingsoptie een beenmergtransplantatie (aBMT) ondergaan. Deze toxische behandeling is de enige behandeling dat voor een tijdelijke genezing kan zorgen. Helaas komt de ziekte na een aantal jaar weer terug, maar nu in een minder ernstige vorm dan voor de transplantatie. De werkingsmechanismen van de transplantatie zijn nog onbekend. Het is wel duidelijk dat T cellen belangrijk zijn voor de tijdelijke genezing van de ziekte na de beenmergtransplantatie.

Doel/hypothese: Doel is onderzoeken of het geven van een extra populatie T cellen tijdens de beenmergtransplantatie voor een betere genezing zorgt van de ziekte dan bij het alleen geven van beenmergcellen. Daarnaast zullen de T cellen worden vervolgd om te weten waar ze in het lichaam naartoe gaan (naar de plek van ontsteking) en of de cellen van celtype veranderen.

Opzet van onderzoek: In patiënten is gezien dat een specifieke T cel, die bekend staat om het onderdrukken van andere ontstekingscellen, in aantal was toegenomen na transplantatie. Om de regulatie van deze cellen beter te bestuderen, hebben de onderzoekers een muismodel, waarin een chronische vorm van artritis geïnduceerd wordt. Als zieke dieren een beenmergtransplantatie ondergaan, zijn de artritis scores significant lager na de behandeling. In deze proef wordt gekeken of de beenmergtransplantatie nog beter werkt als deze T cellen tijdens de beenmergtransplantatie worden toegevoegd. Daarnaast wordt gekeken waar de cellen naartoe gaan in het lichaam en of de cellen veranderen in een ander soort T cel.

Titel studie: Ontwikkeling van de ELANA techniek
DEC nummer: 2010.II.08.136 (was 2009.II.10.112)

De ontwikkeling van de ELANA techniek

Achtergrond: De ELANA techniek maakt het mogelijk een bypass (omleiding) op een slagader aan te sluiten zonder dat die slagader afgesloten hoeft te worden. Deze eigenschap is essentieel als er een bypass op de slagaders in de hersenen gemaakt dient te worden. De Elana onderzoeksgroep, onder leiding van professor Tulleken, richt zich erop de ELANA bypass techniek minder invasief voor de patiënt te maken en relatief eenvoudiger en sneller voor de neurochirurg. Tevens dienen Nederlandse en buitenlandse neurochirurgen in deze techniek getraind te worden.

Doel/hypothese: Het verder ontwikkelen van de non-invasieve bypass techniek

Opzet van onderzoek: Na uitgebreide testen in vitro is het van uitzonderlijk belang die resultaten in vivo uit te testen, alvorens deze techniek bij patiënten toe te passen.

Titel studie: Pneumococcen vaccinbereiding
DEC nummer: 2010.II.08.137 (was 2010.II.04.067)

Het maken van een geheel nieuw synthetisch vaccin op basis van goudbolletjes tegen de bacterie Streptococcus pneumoniae, de belangrijkste veroorzaker van hersenvliesontsteking.

Achtergrond: Het huidige vaccin is duur en moet tenminste 3 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 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 van onderzoek: 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: Onderzoek naar de rol van FcRn in OVA specifieke antigeen presentatie
DEC nummer: 2010.II.08.138

Onderzoek naar de efficiëntie van een RSV specifieke immuun respons

Achtergrond: Infectie met Respiratoir Syncytiaal Virus (RSV) veroorzaakt ernstige luchtwegklachten bij te vroeg geboren kinderen. Op dit moment is er nog geen veilig en effectief vaccin beschikbaar en een natuurlijke infectie beschermt niet. Het is van groot belang voor de ontwikkeling van een efficiënt werkend vaccin om te begrijpen waarom een tweede infectie met RSV niet wordt geremd door de antilichamen die geproduceerd zijn tijdens de eerste blootstelling aan het virus. Diverse moleculen aanwezig in immuuncellen kunnen antilichamen binden en zijn betrokken bij het genereren van een immuunrespons. Een van deze moleculen is FcRn.

Doel/hypothese: Het opzetten van een model systeem om de rol van FcRn te bestuderen in immuunresponsen geïnduceerd door antilichamen tijdens een infectie. De hypothese is dat immuun activatie in de aanwezigheid van antilichamen beter verloopt dan in de afwezigheid van antilichamen en dat FcRn hierbij een rol speelt.

Opzet van onderzoek: Om de rol van antilichamen en FcRn te bestuderen tijdens een RSV infectie is het belangrijk om eerst een goed model systeem op te zetten. Dit model systeem wordt uitgevoerd met het eiwit OVA. Om de activatie van

de immuunrespons goed uit te kunnen lezen, worden OVA specifieke cellen uit een transgene muis gebruikt. Er is op het moment geen cellijn beschikbaar voor deze assay. Het aantal dieren is gebaseerd op het geschatte cel aantal dat uit de immuunorganen van deze muizen kan worden geoogst.

Titel studie: Optimalisatie PGP model en het effect van verschillende antagonisten op het werkingsmechanisme van PGP gerelateerd aan COPD.

DEC nummer: 2010.II.03.050

Het effect van verschillende medicijnen op longemfyseem (rokerslong) gerelateerd aan het longafbraakproduct proline-glycine-proline (PGP).

Achtergrond: Longemfyseem wordt gekenmerkt door chronische luchtwegontstekingen met ontstekingscellen in de longen, onomkeerbare luchtwegobstructies en afbraak van longblaasjes waarbij longafbraakproducten vrijkomen. Mogelijk kan dit onderzoek leiden tot vernieuwde therapieën.

Doel/hypothese: Het doel is het bestuderen van de ontstekingscellen in de longen van de muis na toediening van PGP in de long. Tevens wordt onderzocht hoe de effecten van PGP geremd kunnen worden met medicijnen zodat de longschade en ontstekingen behandeld kunnen worden.

Opzet van onderzoek: Muizen krijgen PGP in de longen toegediend. Vervolgens wordt er gekeken naar de hoeveelheden ontstekingscellen in de longen en de longschade. Tevens worden muizen behandeld met PGP in combinatie met medicijnen zodat onderzocht kan worden hoe PGP ontstekingscellen aantrekt dat tot longschade kan leiden.

Titel studie: Safety and Feasibility of GLP-1 producing Cellbeads in Chronic Heart Failure

DEC nummer: 2010.II.08.139

Cellbeads voor de behandeling van hartfalen

Achtergrond: Na een hartaanval ontwikkelt een groot deel van de patiënten hartfalen. Om de ziekte te genezen is op dit moment alleen harttransplantatie mogelijk. Maar door een slechte conditie van patiënten en een tekort aan donorharten, komt niet iedereen in aanmerking voor een donorhart. Een nieuwe behandeling is daarom noodzakelijk. Cellbeads zijn minuscule kralen waarin stamcellen zijn ingesloten. Deze stamcellen geven bepaalde eiwitten af die een heilzame werking hebben op de hartspiercellen. De onderzoekers willen met dit pilot testen of het veilig is om de Cellbeads te injecteren in de spier van het hart.

Doel/hypothese: De veiligheid testen van injectie van Cellbeads in de spier van het gezonde en het falende hart waarbij de onderzoekers zullen kijken naar 1) safety(perforatie), 2) effect ritme gezond hart, 3) effect van Cellbeads op hartritme na een hartinfarct.

Opzet van onderzoek: In dit pilotonderzoek zullen een aantal varkens zonder infarct injecties van Cellbeads krijgen in de hartspier. De onderzoekers doen dit om te kijken of de Cellbeads zelf geen ritmestoornissen veroorzaken. Daarna zullen ze bij een aantal dieren een infarct maken, 4 weken wachten en vervolgens de Cellbeads in het randgebied injecteren.

Dit doen ze om te kijken of er geen ritmestoornissen ontstaan en of je zonder hartschade de injecties kan toedienen, ook in het randgebied van het infarct Het is niet mogelijk om dit zonder proefdieren te onderzoeken, omdat het hart een complex orgaan is en de reactie van het hart op de Cellbead injecties niet op een andere manier na te bootsen is.

Titel studie: Leren van dierhandelingen behorende bij experiment: Toxiciteit van similar ijzer producten ten opzichte van het originele ijzer product Venofer® .
DEC nummer: 2010.II.08.140

Achtergrond/leerdoel/doelgroep: De vaardigheidstraining voor het omgaan met ratten is noodzakelijk voor de medewerkers die deel zullen nemen aan bovengenoemd onderzoeksprogramma. Dit voor het welzijn van dieren tijdens het experiment en het verkrijgen van goede resultaten.

Opzet van onderzoek: Tijdens de vaardigheidstraining zullen 6 ratten gebruikt worden met als doel het leren hanteren (oppakken, fixeren), i.v injecteren, bloed afnemen, urine opvangen en uiteindelijk opofferen van deze dieren door overdosis pentobarbital vervolgd door perfusie. Dit zijn handelingen die nodig zijn voor het uitvoeren van pilot studie naar de toxiciteit van een similar ijzer sucrose complex (ISS) ten opzichte van het originele product Venofer®. In totaal zullen 3 medewerkers (2 ratten per medewerker) bovenstaande handelingen aanleren van een gekwalificeerde GDL medewerker.

Titel studie: ACDC-3basaal-serie2
DEC nummer: 2010.II.08.141 (was 2009.II.09.080)

Achtergrond: De huidige methoden met radiofrequente (RF) ablatie voor atriumfibrilleren hebben een succespercentage van maximaal 80 %. Vele methoden 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 laesie (standaardisatie) door gelijkstroom (DC-shock); (2) het bestuderen tijdens de procedure van terminatie van de lichaamsbeweging bij verschillende methoden en energiewaarden van DC-shocks.

Opzet van onderzoek: Vijf varkens worden onderzocht in 2 sessies. Bij de eerste procedure worden DC-shocks onder anesthesie 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).

Titels studie: Influence of different dosage regime on immunogenic properties of therapeutic interferon beta.
DEC nummer: 2010.II.07.121

Bepalen of verschillende dosissen van het medicijn interferon beta verschillende antilichaamresponsen veroorzaken

Achtergrond: Eiwitten medicijnen beslaan ongeveer 30% van de medicijnen op de markt. Een groot nadeel van deze medicijnen 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. Bekeken wordt waarom die antilichamen ontstaan. In dit experiment willen de onderzoekers in kaart brengen of verschillende

dosissen van een eiwitmedicijn (interferon beta) tot verschillende hoeveelheden antilichamen leiden. Ze kunnen hierdoor o.a. een minimale dosis bepalen waarbij nog steeds antilichamen worden geproduceerd. Deze info geeft inzicht in hoe de antilichamen ontstaan.

Doel/hypothese: Het bepalen of verschillende dosissen interferon beta ook tot verschillende mate van immunogeniciteit leiden en bepalen wat de minimale dosis is die nog steeds antilichamen induceert. Deze informatie vergroot het inzicht in het onderliggende mechanisme dat tot antilichaamproductie resulteert en kan helpen betere therapieën voor patiënten te ontwikkelen.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers gebruiken muizen die net als mensen een humaan eiwit produceren (interferon beta). De muizen zijn dus, net als mensen tolerant voor dat eiwit, maar produceren na verloop van tijd ook antilichamen tegen het eiwit. Deze muizen en een controlegroep worden voor 3 weken, 5 keer per week geïnjecteerd met verschillende dosissen interferon beta. Voor, tijdens en na de laatste injectie wordt bloed afgenomen en getest op de aanwezigheid van antilichamen.

Titel studie: Ex vivo effect of T cells, dendritic cells or mixtures of cytokines on antibody production by B lymphocytes stimulated with aggregated IFNbeta.

DEC nummer: 2010.II.08.142 (was 2010.II.03.048)

Hoe induceren humane therapeutische eiwitten een ongewenste antilichaamrespons in patiënten? Een gedetailleerde studie naar de subsets van immuuncellen die betrokken zijn

Achtergrond: 30% van de geneesmiddelen op de markt zijn humane therapeutische eiwitten. Helaas induceren deze geneesmiddelen een antilichaamrespons die tot ernstige bijwerkingen kan leiden. Een bekend geneesmiddel dat deze antilichaamrespons geeft, is interferon beta, gebruikt bij de behandeling van MS. Het mechanisme dat aan de antilichaamrespons ten grondslag ligt, is tot nu toe onbekend. Er zijn verschillende typen immuuncellen die zo'n respons kunnen veroorzaken. De onderzoekers willen in de voorgestelde studie bepalen welke immuuncellen betrokken kunnen zijn bij de antilichaamrespons tegen interferon beta. Hiervoor gebruiken de onderzoekers transgene muizen die dezelfde antilichaamrespons tegen interferon beta hebben als patiënten.

Doel/hypothese: Het doel van de studie is het bepalen welke immuuncellen betrokken zijn bij de antilichaamrespons tegen interferon beta.

Opzet van onderzoek: De transgene muizen en de controle muizen worden gedurende 3 weken i.p geïnjecteerd met therapeutisch interferon beta voor 5 dagen/week. Op verschillende tijdstippen tijdens de behandeling wordt een aantal muizen opgeofferd en wordt van de dieren de milt geïsoleerd. Uit de milten worden verschillende typen immuuncellen geïsoleerd; B cellen, T-cellen en dendritische cellen. B cellen worden vervolgens geïncubeerd met verschillende combinaties van T- en dendritische cellen, en zogenoemde cytokinen. Cytokinen zijn boodschappers tussen deze cellen. Door te meten bij welke combinatie van immuuncellen en cytokinen een antilichaamrespons wordt geïnduceerd kan bepaald worden welke immuuncellen betrokken zijn bij de afweerreactie.

Titel studie: De rol van het Toll-like receptor 9 in de COPD pathogenese

DEC nummer: 2010.II.08.143

De rol van het Toll-like receptor 9 in de COPD pathogenese

Achtergrond: "Chronic obstructive pulmonary disease" (COPD) is een ernstige longziekte die naar schatting de derde doodsoorzaak wereldwijd zal zijn in 2020. De ziekte wordt gekenmerkt door chronische luchtwegontstekingen, vermin-

dering van longfunctie en afbraak van de longweefsel structuur (emfyseem). Een mogelijk aangrijpingspunt voor medicijnontwikkeling voor chronische ontstekingsziekten zijn "Toll like receptoren" (TLRs) die zich bevinden op cellen van het immuunsysteem. TLRs reageren op "lichaamsvreemde" componenten waaronder microbiële componenten. Doel/hypothese: In deze studie willen de onderzoekers toetsen of TLR 9 betrokken is bij de ontwikkeling van COPD. Ze verwachten dat TLR 9 activatie leidt tot luchtwegontsteking en op lange termijn tot verminderde longfunctie en een toename in longemfyseem. Ze verwachten dat er in sigarettenrook, een belangrijke risicofactor voor COPD, componenten aanwezig zijn die TLR 9 kunnen activeren.

Opzet van onderzoek: Een concentratiereeks van bacterieel DNA, een bekende activator van TLR 9, zal toegediend worden aan de longen van muizen. 24 uur later zullen ontstekingscellen en mediators gemeten worden. Vervolgens zal een vaste concentratie bacterieel DNA gedurende een week en 4 weken toegediend worden. In deze studies zal naast de ontstekingsinflux ook gekeken worden naar luchtwegfunctie en longstructuur (emfyseem). Daarnaast zullen sigarettenrook geïnduceerde ontstekingsprocessen in controle muizen vergeleken worden met die in muizen waarin de TLR9 ontbreekt. De parameters die nodig zijn om de hypothese te toetsen kunnen niet anders dan in het intacte dier getoetst worden.

Titel studie: Allogene mesenchymale stamcel (MSC) transplantatie na myocardiale ischemie DEC nummer: 2010.II.08.144 (was 2008.II.01.002)

Mesenchymale stamceltransplantatie na hartinfarct

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 (30-50% kans).

Uit eerder onderzoek van deze onderzoekers blijkt dat transplantatie van een bepaalde stamcel uit beenmerg (mesenchymale stamcel) direct na het hartinfarct een gunstig effect heeft op de knijpkracht van het hart. In dit onderzoek werden de stamcellen toegediend direct na een hartinfarct in de kransslagader van schapen. Uit het eerdere onderzoek werd echter niet duidelijk of injectie van de stamcellen kan leiden tot eventueel gevaarlijke vermindering van bloedstroom in de kransslagader.

Doel/hypothese: Het inbrengen van mesenchymale stamcellen na een hartinfarct leidt tot verbetering van de hartspierfunctie. De infusie van de stamcellen in de kransslagader leidt echter misschien tot doorstromingsproblemen van het bloed. Om te onderzoeken wat de maximale veilige dosis stamcellen is, zal in een aantal dieren na een hartinfarct een hoge dosis cellen worden geïnfundeed.

Opzet van onderzoek: In de huidige studie spuiten de onderzoekers stamcellen in de kransslagader van het hart van een schaap, kort nadat er een hartinfarct heeft plaats gevonden. De onderzoekers zullen het effect van infusie van de stamcellen op de bloedstroom in de kransslagader nauwkeurig vervolgen. Ook zullen verschillende infusie snelheden onderzocht worden om te bepalen hoe patiënten in zo kort mogelijke tijd behandeld kunnen worden. Bij gunstige resultaten kan deze studie getranslateerd worden naar een patiëntentrial.

Titel studie: Lange-termijneffecten van veranderde ventriculaire activatie door linker bundeltakblok op de aritmogenese van torsade de pointes en effecten van additionele cardiac resynchronization therapy

DEC nummer: 2010.II.08.145

Lange-termijn effecten van linker bundeltakblok op het ontstaan van torsade de pointes ritmestoornissen en effecten van additionele cardiac resynchronizationtherapie

Achtergrond: De normale elektrische activatie van het hart leidt tot synchrone samentrekking van de kamers. Een blokkade in het geleidingssysteem naar de linker kamer door linkerbundeltakblok (LBTB) leidt tot asynchronie waardoor de

pompfunctie afneemt. Ook leidt de veranderde activatie tot veranderingen van de elektrische eigenschappen van het hartspierweefsel. Niet bekend is of dit de gevoeligheid voor Torsade de Pointes (TdP) kan verhogen. TdP is een ritmestoornis die een 'hartstilstand' kan veroorzaken. Bekend is dat herstel van de synchronie door een speciale pacemaker (Cardiac Resynchronization Therapy, CRT) de pompfunctie verbetert. De lange-termijneffecten voor TdP zijn niet goed onderzocht. Doel/hypothese: De belangrijkste onderzoeksvragen zijn: (1) Leidt geïsoleerd LBTB tot een verhoogde gevoeligheid voor TdP in de hond? (2) Wat is het effect van CRT-pacing na chronisch LBTB op de gevoeligheid voor TdP? Opzet van onderzoek: De belangrijkste uitkomst is de opwekbaarheid van TdP. Deze wordt vergeleken in drie opeenvolgende experimenten: (1) direct na het creëren van LBTB (2) na verandering van de elektrische eigenschappen van het hartspierweefsel door 4 weken LBTB en (3) na langdurige CRT-pacemakerbehandeling (8 weken). De gevoeligheid voor ritmestoornissen wordt tijdens deze experimenten verhoogd door een combinatie van factoren waarvan bekend is dat deze het optreden van TdP sterk bevordert, namelijk: algehele anesthesie, een vertraging van het hartritme en toediening van dofetilide (dit is een medicijn dat bij mensen TdP kan veroorzaken als bijwerking).

Onderzoek naar hartritmestoornissen

In het UMC Utrecht wordt veel onderzoek verricht naar hartritmestoornissen. Begin 2011 is een studie binnen het onderzoeksprogramma anti-aritmische strategieën afgerond die in 2008 voor het eerst aan de DEC is voorgelegd. Onderstaand beeldmateriaal laat zien welke procedures de hond ondergaat in deze studie (Farmacologische controle van beat-to-beat variability of repolarization duration).

Achtergrond: Jaarlijks sterven er alleen al in de Verenigde Staten ongeveer 37.000 mensen waarbij de hoofdoorzaak van het overlijden hartritmestoornissen is. Calcium gemedieerde ritmestoornissen vormen ook in Nederland een groot klinisch probleem. Bij patiënten met hartfalen leiden deze ritmestoornissen tot 50 % van de mortaliteit. Medicatie om deze stoornissen te onderdrukken of te voorkomen zijn er niet of nauwelijks. Met deze studie wordt beoogd nieuwe aanknopingspunten te vinden voor effectieve anti-aritmische medicatie.

Lekensamenvatting

Farmacologische controle van hartritme stoornissen (beat-to-beat variability of repolarization duration (BVR))

DEC nummer: 2008.II.07.061

Hartritmestoornissen vormen een bedreiging voor vele patiënten en zijn verantwoordelijk voor 30000 doden per jaar in Nederland. Effectieve medicatie is niet beschikbaar met de uitzondering van beta-blokkers. Nieuwe anti-aritmische strategieën zouden kunnen leiden tot effectievere medicatie.

In dit onderzoek zal gebruik gemaakt worden van een al bestaand hondenmodel: de CAVB-hond* (Chronische Atrio-Ventriculair Blok). Dit hondenmodel heeft een verhoogde intra-cellulair calcium** in het Sarcoplasmatisch Reticulum (SR) wat leidt tot een verhoogde labiliteit van repolarisatie en grotere gevoeligheid voor medicament geïnduceerde hartritmestoornissen (Torsade de Pointes). Een vermindering van SR calcium werkt anti-aritmisches.

In deze studie willen de onderzoekers twee medicamenten testen. Een natrium-calcium exchange blokker SEA0400 en een calmodulin blokker W7. Ze verwachten dat de aritmogene uitkomsten verminderd worden door deze twee medicamenten.

* Nadere uitleg: Het onderzoek wordt uitgevoerd in de CAVB hond. Dit is een hond die een verhoogde SR calcium opslag kent en die zeer gevoelig is voor de nadepolarisatie-gebaseerde ritmestoornissen, zoals de medicatiementen-geïnduceerde Torsade de Pointes hartritmestoornissen.

** Nadere uitleg: Excitatie-contractie is het proces dat een hartspiercel in staat stelt zich te verkorten. Deze verkorting, contractie, leidt tot het uitpompen van bloed uit het hart. Deze excitatie-contractie is een gecoördineerde activiteit van vele cellulair actieve ionkanalen en pompen: bij activatie van de cel, treedt natrium en vervolgens calcium de cel binnen. Calcium activeert het Sarcoplasmatisch Reticulum (SR) om meer calcium vrij te stellen. Dit SR bindt zich aan de myofilamenten (hartspieren) die daarop verkorten. Vervolgens wordt het calcium opnieuw opgenomen in het SR en het restant wordt verwijderd door de natrium-calcium exchanger (NCX).

Door ziekte kan de SR calciumconcentratie worden verhoogd. Dit kan leiden tot het vrijkomen van calcium uit de opslagplaats. Doordat de NCX electrogeen is (er is sprake van een netto ladingstransport), leidt de verwijdering van dit calcium uit de cel tot inwaartse stromen (nade-polarisaties) en die aan de basis staan van hartritmestoornissen.

Voor de studie hebben de onderzoekers 14 bastaardhonden toegewezen gekregen. De honden worden in groepen gehuisvest (alleen als ze uit de narcose komen en nog verse wonden hebben, worden ze tijdelijk alleen gehuisvest). Omdat de honden meerdere keren getest kunnen worden in deze studie, is het aantal proefdieren zo laag mogelijk gehouden. De grootte van het hart van de hond maakt het mogelijk sequentiële elektrofysiologische metingen te doen met apparaten en katheters die voor menselijk gebruik zijn ontworpen. Deze onderzoeksgroep heeft een uitgebreide ervaring met dit hondenmodel en weet dat hartritmestoornissen in deze hond reproduceerbaar zijn.

Hieronder stap-voor-stap de verschillende procedures die de hond ondergaat:



1 Operatiekamer vlak voor de operatie aan de hond in het dierenlaboratorium.



2 Het geven van premedicatie, daarna wordt de hond naar de operatiekamer gebracht.

3 De hond wordt in een karretje van het hondenverblijf naar de OK gereden. Hiervoor heeft hij dus al premedicatie gekregen.



4 De hond is al in diepe rust door de premedicatie. Diverse handelingen aan het dier (o.a. aanbrengen van ECG elektroden).



5 Nogmaals de hond is in diepe rust door de premedicatie.





6 Inbrengen van de tube om de hond te kunnen beademen via het beademingsapparaat.

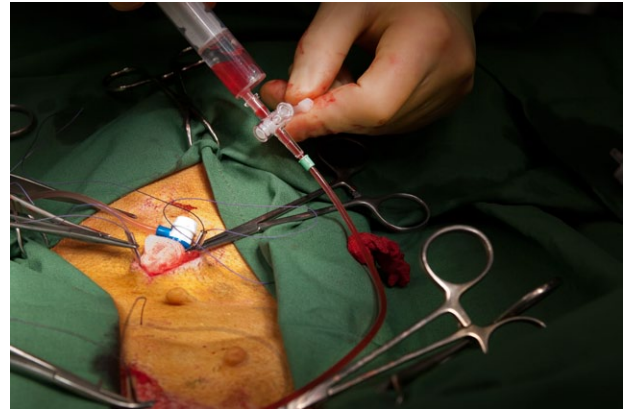


7 De hond is nu bijna klaar voor de experimentele procedures. Het operatie gebied nog wassen en joderen.



8 Vrijleggen van de vaten die nodig zijn voor het experiment. Dit gebeurt onder steriele omstandigheden.

9 Doorspoelen van de sheath. Via deze sheath brengen we de catheter naar het hart.



10 De catheters op de juiste plek leggen dmv röntgenbeelden.



11 Alle catheters zitten erin. Het experiment kan beginnen.





12 Toedienen van het medicament.



13 Het experiment is klaar en de hond gaat terug naar het hondenverblijf om uit te slapen en om bij te komen en te herstellen van de operatie.

Titel studie: Inhibitie van inflammatoire activiteit door arterieel trauma
DEC nummer: 2010.II.08.146

Verminderde activiteit van het afweersysteem als gevolg van arteriële vaatschade

Achtergrond: Hart- en vaatziekten zijn de grootste doodsoorzaak in de westerse wereld. Voor het belangrijkste deel worden ze veroorzaakt door atherosclerose (aderverkalking) dat evenals nieuwe bloedvatgroei mede gereguleerd wordt door ontstekingsactiviteit. Het is bekend dat activiteit van het autonome zenuwstelsel een remmende invloed heeft op ontstekingsactiviteit. Deze remmende invloed verloopt voor een belangrijk deel via een specifieke parasympathische zenuw, de nervus vagus. Ontstekingsactiviteit daalt acuut bij schade aan een slagader. Het is van groot belang verder inzicht te verkrijgen in deze processen.

Doel/hypothese: Hypothese: vaatschade veroorzaakt een directe vermindering van de activiteit van het afweersysteem in de rat. Doel: het verkrijgen van meer inzicht in de achtergronden van ontsteking gerelateerde aandoeningen en het creëren van een proefmodel om dergelijke aandoeningen te kunnen onderzoeken.

Opzet van onderzoek: Bij ratten wordt (alles onder anesthesie) vaatschade toegebracht waarna de verminderde ontstekingsactiviteit wordt gemeten in het bloed. Omdat de onderzoekers vermoeden dat deze vermindering via een specifieke zenuw plaatsvindt, willen de onderzoekers ter vergelijking bij een groep ratten de nervus vagus elektrisch stimuleren en bij een andere groep die nervus vagus onderbreken. Bij beide groepen dieren wordt de veranderde ontstekingsactiviteit gemeten.

Met de resultaten verwachten de onderzoekers meer inzicht te krijgen in parasympathische invloeden op het afweersysteem en een experimenteel model te ontwikkelen voor onderzoek naar gerelateerde processen.

Titel studie: FOK IG-01-257
DEC nummer: 2007.II.02.053

Dit experiment omvat het fokken van een bepaalde muizenlijn. De lijn geeft door zijn unieke genetische opmaak een mooi model om hartfalen te kunnen bestuderen op moleculair, histochemisch en (elektro-)fysiologisch niveau.

Titel studie: CD200R regulates gender specific TLR7 response in mice upon imiquimode treatment.
DEC nummer: 2010.II.08.147

De regulatie van seksespecifieke responsen van het afweersysteem op virale factoren

Achtergrond: Vele vaccinatiestudies tonen aan dat het afweersysteem van mannen anders reageert dan dat van vrouwen. Mogelijke oorzaken hiervan zijn o.a. verschillen in hormoonspiegels of seksegebonden eigenschappen van het afweersysteem.

In voorgaande pilotexperimenten hebben de onderzoekers mannelijke en vrouwelijke muizen geïnfecteerd met het coronavirus. Dit virus activeert het afweersysteem. Deze experimenten toonden duidelijk aan dat vrouwen een sterkere respons ontwikkelden. Meer nog, ze herstelden sneller van de virale infectie.

Doel/hypothese: Doel is na te gaan wat de onderliggende oorzaken van deze seksespecifieke verschijnselen zijn. Liggen seksegebonden eigenschappen van het afweersysteem aan de oorzaak van dit fenomeen?

Opzet van onderzoek: Het afweersysteem is te complex om nauwgezet nagebootst te worden in cellijnen of door computermodellen. In dit experiment willen de onderzoekers de rol van een inhiberende receptor van het afweersysteem tijdens virale infecties bij mannen en vrouwen bestuderen. Ze willen in totaal 8 groepen muizen bestuderen: muizen van twee

verschillende stammen zullen worden gebruikt, telkens van beide geslachten, die wel of niet geïnjecteerd zullen worden met een virale factor. Van deze groepen wordt serum verzameld, ten einde de respons van het afweersysteem te kunnen scoren. Bovendien zal deze respons nagegaan worden in specifieke cellen van het afweersysteem.

Titel studie: Inhibitie van ontsteking en weefseldestructie door de vrije lichte keten antagonist F991 in proteoglycaan-geïnduceerde artritis.

DEC nummer: 2008.II.11.113

Remming van ontsteking en weefselschade door blokkeren van vrije lichte ketens in proteoglycaan-geïnduceerde artritis.

Achtergrond: Reumatoïde artritis (RA) gaat gepaard met gewrichtsontsteking en -schade. Ondanks vele therapieën is er een groot aantal patiënten (>50%) dat gedeeltelijk of geen verbetering laat zien. De rol van andere eiwitten die mogelijk betrokken zijn bij RA dienen daarom onderzocht te worden.

Doel/hypothese: In deze studie willen de onderzoekers bestuderen of het blokkeren van vrije lichte ketens m.b.v. een specifieke remmer (F991) in een muizenmodel voor chronische artritis, ontsteking en weefselschade in de gewrichten kan verminderen dan wel voorkomen.

Opzet van onderzoek: Het effect van F991 behandeling op het ontstaan van artritis, geïnduceerd d.m.v. een injectie met proteoglycaan (belangrijk bestandsdeel kraakbeen), wordt vergeleken met een onbehandelde groep. Mate van gewrichtsontsteking en schade wordt bepaald d.m.v. een standaard scoringssysteem tijdens het experiment en analyse van gewrichtsweefsel na het experiment.

Titel studie: In vivo Visualization of Cardiac Progenitor cell migration using MRI in a Murine Model of Ischemia

DEC nummer: 2010.II.08.148

Het visualiseren van de verspreiding van stamcellen in een muizenhart

Achtergrond: Bij een hartaanval gaan spiercellen van het hart dood. Dit zorgt voor een verminderde functie van het hart op lange termijn. Stamcellen worden gebruikt om de dode cellen te vervangen en daarmee de hartfunctie te behouden voor de lange termijn. Helaas is uit klinische studies gebleken dat ook het gebruik van stamcellen de hartfunctie op lange termijn niet verbetert. Om te trachten het effect te verlengen willen de onderzoekers de stamcellen genetisch manipuleren wat mogelijk het behoud van cellen op het gebied van interesse bevordert. Hiermee hopen zij betere resultaten te zien dan tot op heden gedemonstreerd.

Doel/hypothese: Het doel van dit onderzoek is om verspreiding van stamcellen te bestuderen in het levend dier. De hypothese is dat het behoud van stamcellen in het gebied van interesse na een injectie kan worden verbeterd door manipulatie van de stamcellen.

Opzet van onderzoek: In eerste instantie willen de onderzoekers bekijken of zij gelabelde stamcellen na injectie in het muizenhart met behulp van MRI kunnen detecteren. Vervolgens zullen zij dezelfde stamcellen genetisch manipuleren en het effect op verspreiding in het muizenhart onderzoeken.

Titel studie: De invloed van rechter ventrikel apex (RVA) pacen op de pro-aritmogeniteit bij honden met chronisch atrioventriculair block (CAVB).

DEC nummer: 2008.II.09.074

Achtergrond: Het model van honden met chronisch, compleet atrioventriculair blok (CAVB) wordt gekenmerkt door een hoge gevoeligheid voor repolarisatie-afhankelijke ritmestoornissen. Dit is niet alleen het gevolg van het trage hartritme, maar ook van de veranderde elektrische activatie van het hart (een traag hartritme alleen resulteert namelijk in een lagere gevoeligheid voor de ritmestoornissen). Verondersteld wordt dat de linker kamer door zijn hogere gevoeligheid bepalend is voor het optreden van de ritmestoornissen in CAVB honden. Door de linker kamer laat te activeren middels rechter kamer pacen verwachten de onderzoekers de pro-aritmogene elektrische remodelering van de linker kamer te minimaliseren.

Doel/hypothese: In deze studie wordt onderzocht of het ontstaan van een verhoogde gevoeligheid voor ritmestoornissen voorkomen kan worden door een activatie vanuit de rechter kamer te bewerkstelligen, in plaats van een activatie vanuit de linker kamer, zoals spontaan gebeurt in honden met CAVB.

Opzet van onderzoek: Gevoeligheid voor TdP-ritmestoornissen wordt bepaald in een groep van honden chronisch gepacete vanuit de rechter kamer apex op laagst mogelijke frequentie en vergeleken met honden chronisch gepacete vanuit de linker kamer apex op laagst mogelijke frequentie.

Titel studie: Evaluation and comparison of DCE-MRI and ²³Na-MRI as tools for assessment of myocardial viability in isolated hearts with sub-acute and chronic MI.

DEC nummer: 2010.II.08.149 (was 2007.II.08.169)

Testen van nieuwe methodes om levensvatbaarheid te meten van het hart na een hartaanval middels MRI-meting

Achtergrond: Op dit moment wordt levensvatbaarheid van hartspiercellen van patiënten gemeten in een MRI-apparaat middels een stofje genaamd gadolium. Helaas geeft dit stofje geen betrouwbare benadering van de werkelijkheid, met name direct na een hartaanval wanneer er veel vochtuittrekking plaatsvindt. Daarom is er een sterke behoefte om andere methodes te ontwikkelen. Een manier is om de verstoorde natrium concentraties te gebruiken als aangrijpingspunt. Deze zogenaamde natrium-beeldvorming kan aangeven welke regionen een verstoorde balans vertonen na een hartaanval. Zodoende kan de omvang van de schade bepaald worden.

Doel/hypothese: Het doel is na te gaan of natrium-beeldvorming superieur is aan gadolium-beeldvorming in het schatten van schade omvang na een hartaanval. De verwachting is dat natrium-beeldvorming beter de omvang van een hartaanval kan bepalen.

Opzet van onderzoek: In dit onderzoek zullen de onderzoekers gebruik maken van ratten die 1) een hartaanval ondergaan en 2) daarna 7 of 28 dagen zullen overleven. Hierna zal het hart uit het dier gehaald worden en aan een zogenaamde Langendorff opstelling aangesloten worden, zodat het blijft kloppen. Dit maakt het onderzoek in het MRI-apparaat mogelijk. Helaas moeten voor dit onderzoek dieren worden gebruikt, omdat een ingewikkeld proces als een hartaanval niet goed na te bootsen is met celkweken of computermodellen. Er zijn verschillende cellen (e.g. witte bloedcellen, steuncellen, bloedplaatjes, spiercellen) bij betrokken die op hun beurt elkaar beïnvloeden zodat er een bepaald effect ontstaat na een hartaanval.

Titel studie: Bepalen van de aanwezigheid van *mecA* in stafylokokken geïsoleerd op varkensbedrijven
DEC nummer: 2010.II.08.150

Bepalen of er een reservoir aanwezig is voor antibioticum resistentie (mecA) in varkensstallen.

Achtergrond: Methicilline resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) is een belangrijke humane ziekteverwerker die zich sinds een aantal jaren verspreid heeft onder landbouwhuisdieren. Een aanzienlijk deel van de varkens in Nederland en daarbuiten is gekoloniseerd met de MRSA bacterie. De methicilline resistentie wordt veroorzaakt door het *MecA* gen, dat ligt op een stuk DNA dat uitgewisseld kan worden. Er is weinig bekend over de natuurlijke bacteriële flora waarmee varkens gekoloniseerd zijn en of er andere bacteriesoorten drager zijn van het *MecA* gen in deze populatie. Verondersteld wordt dat gebruik van antibiotica de overdracht van het *MecA* gen kan stimuleren.

Doel/hypothese: Het aantonen of er een reservoir is voor overdracht van *mecA* naar andere bacteriesoorten die varkens van nature koloniseren

Opzet van onderzoek: Op 10 varkensbedrijven, waarvan bekend is dat regelmatig antibiotica gebruikt wordt, worden bij 5 willekeurige varkens de neus bemonsterd met een wattenstok. Daarnaast worden 5 monsters in de omgeving genomen. Alle monsters worden geanalyseerd op de aanwezigheid van bacteriën met het *MecA* gen. Op dezelfde wijze worden 10 varkensbedrijven bemonsterd, waarvan bekend is dat er geen of weinig antibiotica gebruikt worden. Om inzicht te krijgen in de stabiliteit van de bacteriepopulatie worden 4 keer per jaar monsters genomen op de bedrijven.

Titel studie: Transplantation potential of intestinal stem cells in vivo
DEC nummer: 2010.II.08.151

Transplantatie van darmspecifieke stamcellen in muizen

Achtergrond: Darmepitheel wordt iedere 5 dagen volledig vernieuwd en is daarmee het snelst zelf-vernieuwend weefsel in het lichaam. Om darmweefsel op te bouwen zijn er darmspecifieke stamcellen aanwezig die alle celtypen van het darmepitheel, zoals enterocyten en slijmbekercellen, kunnen genereren. Recent is de ware stamcelpotentie van deze cellen aangetoond doordat de cellen buiten het lichaam uit kunnen groeien tot een soort minidarmpjes die alle celtypen van het darmepitheel bevatten. Echter, het is nog niet bekend of de stamcellen ook in een ontvanger getransplanteerd kunnen worden en weefselschade kunnen herstellen.

Doel/hypothese: Om de basaalmembraan van de ontvanger muis 'leeg' te maken zodat het getransplanteerde weefsel kan hechten, is het nodig om het epitheel in de crypten van de dunne darm van de ontvanger-muizen te vernietigen. In deze studie wordt uitgezocht welke behandeling het meest efficiënt crypten vernietigt en welk tijdstip na behandeling het meest geschikt is om het weefsel te transplanteren.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers zullen verschillende behandelingen testen waarvan bekend is dat deze crypt-destructie veroorzaken in dunne darm van muizen. Vervolgens zullen ze per behandeling kijken welk tijdstip het meest geschikt is om in de toekomst weefsel te transplanteren. Dit zal moeten gebeuren op een tijdstip dat er nog geen nieuw epitheel is aangemaakt door de stamcellen die de behandeling overleefd hebben.

Titel studie: Free fatty acids excreted by mesenchymal stem cells might influence ischemia and subsequent reperfusion damage in cardiomyocytes
DEC nummer: 2010.II.08.152

Vetzuren uitgescheiden door stamcellen als een effectief middel voor de behandeling van een hartaanval

Achtergrond: Onlangs hebben de onderzoekers gevonden dat stamcellen stoffen uitscheiden die tumorcellen kunnen beschermen tegen schade door chemotherapie, waardoor de tumorcellen blijven leven en de tumor doorgroeit. De processen die in een tumorcel plaatsvinden wanneer die wordt aangepakt met chemotherapie, lijken erg op wat er gebeurt in de hartspier na een hartinfarct. Tijdens de behandeling van een hartaanval gaan hartspiercellen in een razend tempo dood. In tegenstelling tot het bestrijden van tumoren, wil je in het geval van een hart juist niet dat de hartcellen dood gaan. Als je een stof vindt die hartcellen kan beschermen zal dat de behandeling van een hartinfarct vergemakkelijken.

Doel/hypothese: De processen die tot schade leiden in een tumorcel lijken erg op wat er in hartcellen gebeurt na een hartinfarct. Daarom willen de onderzoekers erachter komen of twee stoffen die tumorcellen kunnen beschermen tegen schade, eenzelfde beschermend effect hebben op hartcellen na een hartinfarct. Dat zou de grootte van het hartinfarct kunnen beperken, wat natuurlijk gunstig is voor de patiënt.

Opzet van onderzoek: Voor dit onderzoek worden muizen gebruikt die een hartaanval ondergaan en behandeld worden met de beschermende stoffen. De harten worden in het laboratorium op verschillen tijdstippen na de behandeling onderzocht op bepaalde eiwitten, waarvan de onderzoekers al weten dat ze betrokken zijn bij hartschade. Ze kunnen helaas geen gekweekte cellen gebruiken voor dit onderzoek, omdat een hartaanval een zeer ingewikkeld proces is. Er spelen meer dan alleen hartspiercellen een rol bij hartschade, zoals bloed- en steuncellen.

Titel studie: Fenotype en activiteit van NK cellen in muizen met verlaagde MHC I expressie
DEC nummer: 2010.II.08.153 (was 2009.II.11.125)

De rol van vroege afweercellen in muizen die verlaagde expressie van MHC I moleculen vertonen

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). Ook is het mogelijk dat de NK cellen een ander "uiterlijk" in de vorm van oppervlaktemoleculen hebben.

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 en er anders uitzien aan de oppervlakte.

Opzet van onderzoek: 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 groepen muizen (deficiënt voor één of meerdere genen) infecteren met influenza om vervolgens de hoeveelheid virus in de longen te bepalen. Omdat ze weten dat in muizen die PA28xIS deficiënt zijn meer virus in de longen aanwezig is dan in wildtype muizen, zullen ze bekijken welke cellen daarvoor verantwoordelijk zijn. Daarom zullen CD8 T- en of NK cellen worden verwijderd. Omdat gekeken wordt naar bescherming door het afweersysteem moeten er levende organismen (muizen) gebruikt worden.

Titel studie: Role of mast cell derived AREG in airway remodelling during chronic asthma DEC nummer: 2008.II.03.025/vervolg2

Achtergrond: Astma is een chronische longziekte die gepaard gaat met veranderingen in het longweefsel. Patiënten kunnen hieraan, ondanks behandeling met corticosteroïden, overlijden. De onderzoekers hebben gevonden dat cellen van het immuunsysteem groeifactoren uitscheiden. De door hun geïdentificeerde groeifactor (amphiregulin) wordt o.a. door zgn. mestcellen uitgescheiden, welke in biopten van astmapatiënten verhoogd aanwezig zijn. Ook blijkt het dat deze cellen in astmapatiënten inderdaad amphiregulin uitscheiden.

Doel/hypothese: De onderzoekers hebben gebruik gemaakt van een chronisch astma model in de muis om de rol van amphiregulin in de herstructurering van longweefsel te onderzoeken. Zij hebben gevonden dat amphiregulin inderdaad van belang is voor de herstructurering van het longweefsel in astma. De onderzoekers willen nu bekijken of het amphiregulin, dat van mest cellen komt, de oorzaak voor longweefselherstructurering zou zijn. Deze experimenten kunnen nieuwe inzichten in de met astma geassocieerde longweefselherstructurering geven en mogelijk de basis voor nieuwe interventie therapieën vormen.

Titel studie: heat shock protein specific regulatory T cells DEC nummer: 2010.II.08.154 (oud nr. 2009..II.05.041)

De rol van regulatoire T cellen in reumatoïde artritis

Achtergrond: "Heat shock" eiwitten spelen een belangrijke rol in reuma. In deze studie worden afweercellen (regulatoire T cellen) onderzocht die deze eiwitten herkennen. Wanneer deze afweercellen de heat shock eiwitten zien, helpen zij de ziekte onder controle te krijgen in het hier 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 afweercellen in reumapatiënten (in dit geval muizen) de ziekte vermindert.

Opzet onderzoek: 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: Role of T-cell expressed EGF-R on tumor growth DEC nummer: 2010.II.08.155

Immuunregulatie in tumoren

Achtergrond: Bepaalde typen tumoren brengen de receptor voor de epidermale groeifactor (EGF-R) tot expressie, wat hun groei bevordert. Hiervan wordt gebruik gemaakt in tumortherapie: een van de meest succesvolle anti-kankerbehandelingen baseert zich op toediening van EGF-R-blokkerende antilichamen. Echter, hoewel het idee was dat deze therapie op de EGF-R op de tumor aan zou grijpen, is inmiddels vastgesteld dat ook tumoren zonder EGF-R met anti-EGF-R antilichamen behandeld kunnen worden.

De onderzoekers hebben onlangs ontdekt dat ook zogenaamde regulatoire T cellen (Tregs), een type witte bloedcel dat afweerreacties reguleert of eigenlijk verzwakt, de EGF-R tot expressie brengen. In dit onderzoek willen ze bepalen of remming van de EGF-R op de tumor of op de Treg het succes van tegen de EGF-R-gerichte therapie verklaart.

Doel/hypothese: De hypothese is dat EGF-R-blokkerende antilichamen de functie van Tregs in kanker patiënten remmen. Deze Tregs zijn daardoor niet in staat om afweerreacties te onderdrukken, wat ertoe leidt dat de natuurlijke afweerreactie tegen de tumor beter werkt.

Opzet van onderzoek: Aangezien deze hypothese niet in patiënten kunnen worden getest, willen de onderzoekers een aantal goed gedefinieerde muizenmodellen gebruiken om de situatie in kankerpatiënten na te bootsen. Experimenteel willen ze: 1), EGF-R expressie selectief op tumorcellen -, en 2) selectief op Tregs verwijderen. Verder, 3), willen ze de specifieke afweerreactie tegen de tumor, ten tijde van therapie, remmen. Deze experimenten zullen bewijzen of het succes van tumorthapie met EGF-R blokkerende antistoffen op verhoogde reactiviteit van het natuurlijke afweersysteem berust. Indien dit het geval is, kan de tegen de EGF-R gerichte behandeling veel breder worden toegepast dan nu het geval is.

Vergadering 15 september 2010

Titel studie: Effect of Hsp70 on the Dendritic Cell

DEC nummer: 2010.II.09.156

Hsp behandelde immuuncellen als therapie voor ontstekingsziekten

Achtergrond: Chronische ontstekingsziekten als reumatisch artritis, diabetes en atherosclerose zijn een ernstig probleem zowel op persoonlijk als maatschappelijk vlak. Uit eerder onderzoek is gebleken dat heat shock eiwitten (Hsp) betrokken zijn bij de regulatie van chronische ontstekingsziekten via bepaalde cellen van het immuunsysteem. In diersystemen is het beschermende effect van Hsp's aangetoond en het is bekend dat Hsp's verlaagd tot expressie komen in oudere individuen. Deze gegevens willen de onderzoekers in deze studie combineren tot een nieuwe therapie.

Doel/hypothese: Het behandelen van immuuncellen met Hsps om deze cellen zodanig te veranderen dat deze ontstekingsziekten kunnen remmen.

Opzet van het onderzoek: In het eerste deel zal gekeken worden naar het effect van Hsps op bepaalde cellen van het immuunsysteem. Omdat bekend is dat deze immuuncellen een effect hebben op andere cellen van het immuunsysteem zal ook naar deze andere immuuncellen gekeken worden.

In het tweede deel zal gekeken worden wat het effect is van deze Hsp behandelde immuuncellen op ons diersysteem waarbij muizen artritis zullen krijgen.

Titel studie: Chronische en acute CaMKII inhibitie bij geleidingsafhankelijke ritmestoornissen

DEC nummer: 2010.II.09.157

Chronische CaMKII inhibitie bij geleidingsafhankelijke ritmestoornissen

Achtergrond: CaMKII is een eiwit in het hart dat, als het langdurig geactiveerd is, leidt tot hartritmestoornissen en hartfalen. Daarom willen de onderzoekers kijken wat er gebeurt als ze hartfalen induceren (door de aorta gedeeltelijk af te binden) in een muis die een CaMKII remmend eiwit in zich heeft (door genetische manipulatie). Door technieken te gebruiken die de elektrische geleiding van het hart zichtbaar maken (zogenoemde elektrische mapping), is het mogelijk om te beoordelen of de CaMKII remming hartritmestoornissen voorkomt door de elektrische geleiding te verbeteren.

Doel/hypothese: Langdurige remming van CaMKII voorkomt de ontwikkeling van ritmestoornissen in het hart die zich voordoen bij hartfalen, doordat het voorkomt dat de elektrische geleiding van het hart minder wordt (wat normaal wel gebeurt bij hartfalen).

Opzet van onderzoek: De onderzoekers induceren hartfalen in muizen door de aorta af te binden, in zowel muizen met CaMKII remming als zonder. Vervolgens doden ze de dieren en bepalen ze de elektrische geleiding van de harten door elektroden te plaatsen op een geïsoleerd, maar nog wel levend, hart. Een dergelijke studie kan alleen in vivo gedaan worden, omdat er simpelweg geen enkel in vitro model beschikbaar is dat complex genoeg is om geleiding in het hart te simuleren. (bijvoorbeeld: multicellulaire preparaten zijn 2 dimensionaal, terwijl geleiding in het hart 3 dimensionaal is).

Titel studie: Hsp70 peptide induced modulation of experimental arthritis

DEC nummer: 2010.II.09.158

De rol van regulatoire T cellen in reumatoïde artritis

Achtergrond: "Heat shock" eiwitten spelen een belangrijke rol in reuma. In deze studie worden afweercellen (regulatoire T cellen) onderzocht die deze eiwitten herkennen. Wanneer deze afweercellen de heat shock eiwitten zien, helpen zij de ziekte onder controle te krijgen in een experimenteel reuma model

Doel/hypothese: De onderzoekers willen de immuunrespons in de chronische ontstekingsziekte reuma beïnvloeden door regulatoire T cellen te leren om dit te onderdrukken. Ze verwachten dat door het aanmaken van deze regulerende afweercellen in reumapatiënten (in dit geval muizen) de ziekte vermindert.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers vaccineren muizen met een fragment (peptide) van heat shock eiwitten zodat het immuunsysteem erop kan reageren met de aanmaak van regulatoire T cellen. In dit onderzoek willen ze zoeken naar de meest optimale wijze van toediening.

Titel studie: Ontwikkeling en optimalisatie van methoden voor muizen MRI

DEC nummer: 2007.II.10.206

Het ontwikkelen, testen en optimaliseren van MRI meettechnieken t.b.v. hart- en vaatonderzoek

Achtergrond: MRI is steeds belangrijker in hart- en vaatonderzoek. De voortdurende nieuwe ontwikkelingen stellen de onderzoekers in staat om steeds efficiënter te meten. Het is van groot belang om bij te blijven en de nieuwe mogelijkheden te exploreren. Daarvoor zijn experimenten noodzakelijk. Door noodzakelijke triggering op hart- en ademprequentie zijn deze experimenten niet op weefsels of op dood materiaal uit te voeren. 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 flinke besparing van het proefdiergebruik kan opleveren.

Doel/hypothese: Optimalisatie leidt tot kwaliteitsvergroting en een kortere meettijd. Dat heeft zowel voordelen voor het gebruik in de klinische MRI als voor het proefdieronderzoek.

Opzet van onderzoek: 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: TSLP in arthritis and atopic dermatitis

DEC nummer: 2010.II.09.159

Bestuderen van de rol van een nieuw ontdekte hulpstof in chronische ontstekingsziekten

Achtergrond: Chronische ontstekingsziekten zijn er in verschillende vormen, bijvoorbeeld in de gewrichten (artritis) of in de huid (dermatitis). Verschillende cellen van het immuunsysteem spelen een rol bij het chronische karakter van deze ziekten. Heel recent is ontdekt dat een belangrijke ontstekingshulpstof in dermatitis ook een rol speelt in artritis. Dit zou kunnen betekenen dat deze ontstekingshulpstof een heel belangrijke rol speelt bij meerdere chronische ontstekingen die op het eerste gezicht geen duidelijk overeenkomsten hebben. Dit onderzoek bestudeert of deze hulpstof een algemene rol speelt in deze chronische ontstekingsziekten, en mogelijk het doelwit van nieuwe therapieën kan worden.

Doel/hypothese: Het bestuderen van de mogelijk essentiële rol van een specifieke ontstekingshulpstof in het ontstaan van dermatitis en artritis symptomen.

Opzet van onderzoek: Het onderzoek zal bestaan uit het bestuderen van het lokale effect van de ontstekingshulpstof in de huid (dermatitis) en in de gewrichten (artritis) van de muis op het ontwikkelen van ontsteking maar ook op een opgewekte chronische ontsteking. Om deze twee situaties te bestuderen zullen de onderzoekers muizen gebruiken zonder en met artritis.

Titel studie: Fok cMyBP-C -/- en +/- knock out muizen (GG2853)
DEC nummer: 2007.II.10.210

Fok van cMyBP-C -/- en +/- knock out muizen t.b.v. onderzoek naar cardiale hypertrofie

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. Deze knock out muis ontwikkelt bij het ouder worden cardiale hypertrofie en is daarom een bijzonder geschikt model voor dit onderzoek. De muizen zullen 4 keer gemeten worden in de MRI faciliteit. Om ongerief ten gevolge van de hypertrofie te voorkomen willen de onderzoekers de dieren doden 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.

Titel studie: Vernieuwde stent coating voor de adhesie en uitgroei van endotheel progenitor cellen
DEC nummer: 2010.II.09.160

Achtergrond: Veel patiënten krijgen na een hartinfarct een stent ingebracht om het vernauwde bloedvat open te houden. Er is daarbij een grote kans op hechting van ontstekingscellen waardoor de stent dichtgroeit en de patiënt weer klachten krijgt. Hechting van stamcellen uit het bloed die kunnen uitgroeien tot endotheelcellen, zou de hechting van de 'slechte' ontstekingscellen kunnen tegen gaan. Deze endotheel stamcellen kunnen worden weggevangen door een specifieke marker (antilichaam) op de stent te coaten. Daarnaast hebben de weggevangen cellen de juiste omgevingsfactoren nodig om goed en snel te kunnen uitgroeien tot endotheel cellen.

Doel/hypothese: Een stentcoating ontwikkelen die naast een endotheelstamcel specifiek antilichaam ook een eiwit bevat dat een enkele laag bloedplaatjes kan hechten en de deling van endotheelcellen ondersteunt. De bloedplaatjes zijn een bron voor groeifactoren die de uitgroei van de stamcellen kunnen bevorderen.

Opzet van onderzoek: Stents worden gecoat met het endotheel stamcel-specifiek antilichaam gecombineerd met verschillende eiwitcombinaties waarvan in het lab al een positief effect van is aangetoond op de hechting van bloedplaatjes en de deling van endotheel cellen. Deze stents worden ingebracht bij konijnen en na 7 dagen verwijderd om te beoordelen welke coating de hechting en uitgroei het beste bevordert. Helaas kan dit niet zonder proefdieren gezien de geringe hoeveelheid bloed die gebruikt kan worden buiten het lichaam en het lage aantal cellen dat aanwezig is in het bloed. In proefdieren daarentegen stroomt het bloed voor een lange tijd over de stent en hebben stamcellen daardoor meer kans om te hechten.

Titel studie: Pharmacokinetic study of curcumin in dogs: does oral dosing results in measurable plasma levels?
DEC nummer: 2010.II.09.161

Geef oraal ingegeven curcumin (uit de plant Curcuma Longa) meetbare plasmaspiegels bij de hond?

Achtergrond: Chronische maagdarmonsteking worden bij de hond en mens samengevat onder de term Inflammatory Bowel Disease (IBD). De oorzaak is vaak onbekend, maar een verstoring van de afweerreacties in de darm op lichaamsvreemde stoffen speelt een grote rol. In het hele proces van afweer en tolerantie, spelen vele stoffen een grote rol. Een

van de belangrijkste stoffen is NF-kB wat ook wel de hoofdschakelaar van ontstekingsreacties wordt genoemd. De huidige therapie van IBD bestaat uit diverse ontstekingsremmende stoffen welke vaak weinig specifiek zijn en veel ongunstige bijwerkingen kunnen hebben. Natuurlijke geneesmiddelen hebben de laatste jaren veel aandacht gekregen.

Doel/hypothese: Curcumin (verkregen uit de plant *Curcuma Longa*) is in vele wetenschappelijke artikelen onderzocht en een remming van NF-kB is vastgesteld. Zowel bij de mens als bij knaagdieren is vrijwel geen toxische effect aangetoond. Het kan derhalve een welkome aanvulling op de huidige ontstekingsremmers bij IBD zijn. Of en welke plasmaspiegels bereikt kunnen worden bij honden na orale curcumin gift is onbekend.

Opzet van onderzoek: Door curcumin gedurende 1 week via het voer aan honden toe te dienen en vervolgens 5 maal een bloedmonster af te nemen, kan bepaald worden of een meetbare plasmaspiegel ontstaat. Door per hond verschillende doseringen te gebruiken, kan een idee over de farmacokinetiek verkregen worden.

Titel studie: Onderzoek naar histologisch waarneembare veranderingen in de trachea na eenmalig en herhaaldelijk swabben van de trachea van kippen.

DEC nummer: 2010.II.09.162

Achtergrond: In experimenten en ten behoeve van routinematige diagnostiek (onder meer in het kader van door de overheid georganiseerd onderzoek) wordt bij levende kippen de luchtpijp bemonsterd met een wattenstaafje (swab) om virussen en/of bacteriën aan te tonen.

Doel/hypothese: Beschrijven van aard en ernst van beschadiging en herstel van schade in de luchtpijp na eenmalig en herhaaldelijk bemonsteren met een wattenstaafje (swab) d.m.v. histologisch onderzoek. Verwacht wordt dat vaker swabben meer beschadigd en dan onderzoeksresultaten kan beïnvloeden.

Opzet van onderzoek: Experiment A: Het vaststellen van het raakvlak van de luchtpijp met de swab. Experiment B: Het inventariserend beschrijven van de aard en de ernst van de schade na eenmalig en herhaaldelijk swabben en van het verloop van de herstelfase van de luchtpijp na 1, 2, en 6 keer swabben op 0, 5, 2, 6, 24, 48 en 96 uur na het swabben van luchtpijp.

Titel studie: Instandhouding tekenkolonies

DEC nummer: 2008.II.07.068

Instandhouding tekenkolonie

Achtergrond: Teken en door teken overgebrachte ziekten leveren wereldwijd problemen voor de gezondheid van dieren en mensen. De ziekte van Lyme, babesiosis and anaplasmosis zijn voorbeelden ziekten die zoal overgebracht kunnen worden door teken. Hiernaast kunnen teken ook leiden tot economische verliezen in de veeproductie als gevolg van teken (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 en het ontwerpen van vaccines gericht tegen de teken zelf.

Doel/hypothese: Het aanhouden van diverse tekenkolonies t.b.v. andere onderzoeksprojecten en onderwijs.

Opzet van onderzoek: Voor het aanhouden van tekenkolonies moeten op gezette tijden teken gevoed worden om te voorkomen dat de teken verhongeren. Hiervoor worden er op gezette tijden teken gevoed op konijnen en/of runderen. Deze voedingen vormen een bron van materialen zoals bijvoorbeeld tekenweefsel of tekenspeeksel wat gebruikt kan worden binnen een aantal onderzoekslijnen.

Titel studie: In vitro analyse van thymocyten en T cel functies: intrinsieke verschillen tussen CD4 en CD8 T cellen

DEC nummer: 2010.II.09.163 (was 2007.II.06.139)

Analyse van T cel functies: verschillen tussen CD4 en CD8 T cellen

Achtergrond: In deze projectlijn wordt de functie van afweercellen (T cellen) afkomstig uit verschillende muizenmodellen voor HIV-infectie bestudeerd, om meer inzicht te krijgen in het ontstaan en de ontwikkeling van HIV infectie. Voortdurende overprikkeling van het afweersysteem lijkt hierin een centrale rol te spelen. Omdat in HIV-infectie het ene type T cel (CD4) wel verloren gaat en het andere type T cel (CD8) niet, en nog steeds onduidelijk is waarom dat verschilt, willen de onderzoekers proeven opzetten om, buiten de muis, te kijken naar hoe deze twee T cel typen precies verschillen in hun reactie op overprikkeling.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen proeven opzetten om te bestuderen hoe de twee typen T cellen (CD4 en CD8) verschillen in hun reactie op overprikkeling.

Opzet van onderzoek:

Muizen 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. In deze proeven bekijken ze het functioneren van de muizencellen. Het is nodig om primaire muizencellen te gebruiken, omdat deze bestudeerd worden in de deze onderzoeksgroep gebruikte muizenmodellen (voor o.a. HIV-infectie) en omdat deze cellen vaak een goed beeld geven van T cel functie in mensen. Dit kan niet worden nagebootst op een proefdiervrije manier. Het enige ongerief waaraan de muizen worden onderworpen is euthanasie. Alle proeven gebeuren met het geïsoleerde celmateriaal.

Titel studie: Vergelijking tussen BrdU en D2O als labelingstechniek voor de bepaling van lymfocyten turnover

DEC nummer: 2007.II.06.137

Aanmaak, sterfte en levensduur van lymfocyten

Achtergrond: Er is veel controverse wat betreft de levensduur, productie- en sterftesnelheid (ofwel turnover) van zowel humane als muizen T cel populaties. Hierdoor blijft 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 artritis) of de gevolgen van therapeutische interventies (chemotherapie, stamceltransplantatie) op de turnover van de T cel pool. Helaas is er zelfs over de turnover in een gezonde situatie al geen eenstemmigheid, en blijven dus veel vragen onbeantwoord.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen in muizen onderzoeken wat de beste manier is om de dynamiek van T cellen te bepalen. Ze kunnen zo hopelijk de controverse in de literatuur verklaren en met correcte schattingen van deze turnover komen. Bovendien kunnen ze de opgedane technische kennis gebruiken ook in mensen op de juiste wijze turnover van T cellen te schatten in gezondheid en ziekte.

Opzet van onderzoek: 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 sterftesnelheden van cellen te berekenen. Oudere methodes als BrdU labeling zijn veelal toxisch, en het is dus maar de vraag of de natuurlijke turnover door zulke stoffen onaangetaast blijft. Omdat verschillende labs wereldwijd met uiteenlopende resultaten zijn gekomen willen de onderzoekers in muizen testen hoe de manier van labelen invloed kan hebben op schattingen van de turnover, en of een methode als BrdU labeling wel geschikt is.

Titel studie: Differential effect of Amphiregulin in the supression of colitis
DEC nummer: 2010.II.09.164, was: 2010.II.08.155

Hoe reguleert de groeifactor amphireguline de regulatoire T cel?

Achtergrond: De activiteit van het afweersysteem wordt door een bepaalde subset van witte bloedcellen, de zogenaamde regulatoire T cellen, onder controle gehouden. Uit vorige studies bleek dat de door een tweede type witte bloedcel (de mest cellen) uitgescheiden groeifactor amphireguline de effecten van regulatoire T cellen versterkt.

Doel/hypothese: Amphireguline bindt aan een groeifactor-bindend molecuul (receptor) op regulatoire T cellen. De hypothese is dat amphireguline op deze manier de werking van regulatoire T cellen versterkt. Een alternatieve mogelijkheid is dat amphireguline de regulatoire T cellen verder laat uitrijpen en dat deze daarbij regulerende activiteit verwerven.

Opzet van onderzoek: Muizen die zelf geen T cellen bezitten (RAGminus muizen) ontwikkelen darmontsteking na toediening van zogenaamde CD4 T cellen. Dit wordt voorkomen door gelijktijdige toediening van regulatoire T cellen. Om te testen of amphireguline de werking van regulatoire T cellen versterkt, willen de onderzoekers darmontsteking-veroorzakende CD4 T cellen met een verdunningsreeks van regulatoire T cellen in Ragminus en Amphiregulinminus+Ragminus muizen injecteren. De hypothese is bevestigd indien verhoogde hoeveelheden regulatoire T cellen de ontwikkeling van darmontsteking in Amphiregulinminus muizen kunnen verhinderen.

Titel studie: Immune-modulatory effects of worm infection
DEC nummer: 2010.II.09.165, was: 2010.II.08.155

Waarom worminfecties allergieën voorkomen

Achtergrond: Het is bekend dat mensen met worminfecties minder last van astma hebben en ook minder last van allergieën. Worminfecties veroorzaken eenzelfde type afweerreacties als allergieën. Daarom denkt men dat de ene reactie de andere remt.

Doel/hypothese: De onderzoekers hebben een groeifactor gevonden, die bij worminfecties uitgeschakeld wordt en die afweer reacties kan remmen. Zij argumenteren nu dat deze groeifactor bijdraagt aan de remming van de allergische afweer reactie/astma tijdens chronische worminfecties.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers willen nu muizen die gendeficiënt voor deze groeifactor zijn eerst met wormen infecteren, dan astma opwekken en dan zien of de muizen die met wormen geïnfecteerd zijn minder last van astma hebben.

Titel studie: Role of morphine antagonist Naloxen in regulation of RSV-induced immune pathology
DEC nummer: 2010.II.09.166

De rol van morfinereceptor-blokkade in het reguleren van immuunpathologie in RSV infectie.

Achtergrond: RSV bronchiolitis is de meest voorkomende oorzaak van ziekenhuisopname gedurende het eerste levensjaar. Het is een luchtweginfectie bij zuigelingen, die uitsluitend in de winter optreedt. Er is geen behandeling beschikbaar. Jaarlijks worden 200 kinderen met RSV bronchiolitis in Nederland beademd, waarbij morfine wordt gebruikt als slaapmiddel. Ziekte tijdens RSV wordt veroorzaakt door een overmatige afweerreactie. Bekend is dat opioïden (morfine-achtige stoffen) verschillende effecten hebben op de afweer, bijvoorbeeld rechtstreeks via morfinereceptoren op afweercellen. Dit onderzoek beoogt de rol van morfine en morfinereceptoren tijdens luchtweginfecties met RSV te bestuderen.

Doel/hypothese: Het bestuderen van het effect van toediening van het opioïd antagonist (blokker) Naloxon op RSV-geïnduceerde ernst van de ziekte en de luchtwegontsteking. Dit onderzoek is relevant om 2 redenen. Ten eerste wordt morfine gebruikt bij de behandeling van beademde RSV patiënten. Ten tweede beoogt dit onderzoek meer inzicht te geven in neurologische regulatie van ontsteking tijdens RSV infectie.

Opzet van onderzoek: Door het gebruik van diermodellen kunnen de onderzoekers de rol van een morfinereceptorblokkade bestuderen. In dit onderzoek willen ze bij muizen het effect Naloxon versus de niet actieve vloeistof PBS vergelijken. De muizen zullen geïnfecteerd worden met RSV, waarna de weefselschade in de longen, het aantal virusdeeltjes in de longen en de mate van ontstekingscellen in de luchtwegen worden bestudeerd.

Titel studie: Rol van geactiveerde NKT cellen op de degranulatie van Paneth cellen
DEC nummer: 2010.II.10.167

Bestuderen van interacties tussen NKT cellen en Paneth cellen tijdens chronische darmontstekingen

Achtergrond: Chronische darmontstekingen, zoals bij patiënten met de ziekte van Crohn, kunnen veroorzaakt worden door een verstoorde balans van goede en pathogene bacteriën in de darm. De homeostase wordt o.a. in stand gehouden door het produceren van antimicrobiële eiwitten door zogenaamde Paneth cellen. In eerdere studies hebben de onderzoekers aanwijzingen gevonden dat een speciale subset van T cellen (NKT) een rol kunnen spelen in het activeren van Paneth cellen. Een verstoorde Pc activatie kan leiden tot chronische darmontstekingen. NKT cellen herkennen lipiden (bijv. aGalCer) die gepresenteerd worden in het CD1d molecuul. Muizen die geen CD1d hebben (CD1d-deficient) hebben geen NKT cellen.

Doel/hypothese: Worden Paneth cellen geactiveerd door geactiveerde NKT cellen? Door NKT cellen te activeren met het ligand aGalCer in CD1d-deficiënte muizen en controle muizen, kunnen de onderzoekers de rol van NKT cellen bepalen in het activeren van Pc.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers zullen CD1d-deficiënte muizen en controle muizen behandelen met aGalCer, een stof die NKT cellen activeert. Na 24h zullen ze de muizen doden en de darm uithalen zodat ze naar de Paneth celdegranulatie kunnen kijken.

Titel studie: Causale rol CD14 in ischemie reperfusie schade
DEC nummer: 2010.II.10.168

CD14 als een nieuwe manier om schade aan het hart na hartaanval te voorkomen

Achtergrond: Wanneer iemand een hartaanval krijgt, is er een bloedvat wat het hart van bloed voorziet verstopt. Het is dan zaak om degene met hartaanval zo snel mogelijk naar het ziekenhuis te krijgen om het bloedvat te openen. Dit openen van het bloedvat veroorzaakt wel dat er nog meer hartcellen dood gaan, maar wel veel minder dan wanneer het vat niet geopend werd. Door de schade van het openen van het bloedvat te beperken, kan men ervoor zorgen dat het infarct kleiner is en dat daardoor het hart van de patiënt en de patiënt zelf het veel beter doet.

In deze aanvraag wordt onderzocht of het wegnemen van een ontstekings eiwit (CD14) de schade van het openen van het bloedvat na een hartaanval beperkt.

Doel/hypothese: Laten zien dat CD14 belangrijk is in het voorkomen van schade na het openen van het afgesloten bloedvat na een hartaanval.

Opzet van onderzoek: Om dit goed te kunnen onderzoeken worden muizen gebruikt die dit ontstekings eiwit CD14 niet hebben. Dit kan niet op een andere manier worden gedaan, omdat de schade na het hart zo getrouw mogelijk moet worden nagebootst om iets te kunnen zeggen of D14 een rol speelt. Wanneer CD14 erg belangrijk is voor deze schade kunnen andere manieren worden onderzocht die therapie in de mens mogelijk maken.

Titel studie: Rol van lymphocyten in bacteriële kolonisatie en mucosale afweer DEC nummer: 2010.II.10.169, was 2010.II.04.061

Speelt de darmflora een rol in de afweer van de gastheer?

Achtergrond: In Nederland lijden ruim 35.000 mensen aan IBD (chronische darmontsteking), zoals de ziekte van Crohn en Colitis Ulcerosa. Naast genetische gevoeligheid spelen ook omgevingsfactoren een rol. Patiënten zijn hun leven lang veroordeeld tot het slikken van medicijnen en bij sommige patiënten werken geneesmiddelen niet en moeten stukken darm worden verwijderd. Nieuw onderzoek heeft laten zien dat de in de darm aanwezige bacteriën misschien een rol spelen bij het ontstaan van chronische darmontstekingen. De onderzoekers weten nog erg weinig van de interactie tussen de bacterie en de gastheer. In dit onderzoek bestuderen ze de invloed van darmbacteriën op de gezondheid van de gastheer. Doel/hypothese: De onderzoekers denken dat de samenstelling van de in de darm aanwezige bacteriën belangrijk is voor de gevoeligheid voor darmontsteking. Dit betekent dat ze door verandering van de darmflora darmontsteking kunnen verergeren dan wel verminderen. Als ze weten welke bacteriën, of groepen bacteriën een goede of slechte rol spelen kunnen daar in vervolg onderzoek wellicht geneesmiddelen op ontworpen worden.

Opzet van onderzoek: Recent hebben de onderzoekers een nieuw model voor darmontsteking ontwikkeld in de zebra vis. De zebra vis darm en het darm-afweersysteem lijken heel veel op dat van mensen. Dit komt omdat elk dier met een darm moet zorgen dat de gevaarlijke bacteriën buiten het lichaam blijven, maar de goede bacteriën in de darm blijven om ons voedsel te helpen verteren. Met dit onderzoek willen ze onderzoeken welke bacteriën belangrijk zijn voor een gezonde darm, en welke bacteriën juist slecht zijn voor de darm. Ook willen ze weten hoe bacteriën met de gastheer communiceren. De onderzoekers zullen in dit model de darmflora en het immuunsysteem veranderen en kijken naar het ontstaan van darmontsteking.

Titel studie: Cellular determinants in the dog with normal heart rhythm DEC nummer: 2008.II.05.041

Cellulaire determinanten in de hond met een normaal hartritme

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 zij 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 model (chronisch atrioventriculair blok, cAVB) heeft al bewezen dat het een goed model is om het mechanisme van TdP, een gevaarlijke hartritmestoornis, te onderzoeken. Op dit moment is de dataset van controle honden gelimiteerd.

Opzet van onderzoek: In deze studie willen de onderzoekers graag op cellulair niveau de hartmyocyten (hartcellen) uit normale honden bestuderen en deze vergelijken met cellen uit harten van cAVB honden zodat ze meer inzichten krijgen in het mechanisme van aritmieën.

Titel studie: Beenmerg transplantaties ter verduidelijking van de rol van ICAM in ouderdoms gerelateerde perfusiedefecten
DEC nummer: 2010.II.10.171, was 2010.II.03.045

Achtergrond: Wanneer een bloedvat verstopt raakt, zal het achterliggende weefsel door gebrek aan bloedtoevoer afsterven, zoals bijvoorbeeld een hartinfarct na een afgesloten kransslagader. Door natuurlijk omleidende vaten om de afsluiting heen te laten groeien, zal dit voorkomen kunnen worden. De onderzoekers weten nu dat hoge leeftijd een negatieve invloed heeft op de groei van deze lichaamseigen bypasses. In de huidige studie proberen ze te achterhalen waardoor dat precies veroorzaakt wordt.

Doel/hypothese: Het bestuderen van bloedcel karakteristieken die verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor het verminderde herstel van de doorbloeding bij veroudering.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers transplanteren beenmerg van oude muizen in jonge dieren. Hierdoor krijgen ze een model waarin ze bloedcellen kunnen bestuderen die niet beïnvloed kunnen worden en stoffen die uit oude bloedvaten vrij komen. Vervolgens gaan ze kijken of deze bloedcellen anders reageren dan gewone jonge cellen. Het verschil in reactie zal aanwijzingen geven over de betrokken processen.

Titel studie: Onderzoek naar de rol van FcRn in the inductie van een RSV specifieke immuun response in vivo
DEC nummer: 2010.II.10.172

Onderzoek naar de efficiëntie van een RSV specifieke immuunrespons

Achtergrond: Infectie met Respiratoir Syncytiaal Virus (RSV) veroorzaakt ernstige luchtwegklachten bij te vroeg geboren kinderen. Op het moment is er nog geen veilig en effectief vaccin beschikbaar en een natuurlijke infectie beschermt niet. Het is van groot belang voor de ontwikkeling van een efficiënt werkend vaccin om te begrijpen waarom een tweede infectie met RSV niet wordt geremd door de antilichamen die geproduceerd zijn tijdens de eerste blootstelling aan het virus. Diverse moleculen aanwezig in immuuncellen kunnen antilichamen binden en zijn betrokken bij het genereren van een immuunrespons. Een van deze moleculen is FcRn.

Doel/hypothese: Het bestuderen van de fysiologische relevantie van FcRn tijdens een RSV infectie in de aanwezigheid van antilichamen. De hypothese is dat immuunactivatie in de aanwezigheid van antilichamen beter verloopt dan in de afwezigheid van antilichamen en dat FcRn hierbij een rol speelt.

Opzet van onderzoek: De rol van FcReceptoren is uitvoerig bestudeerd in de modelsystemen die deze onderzoeksgroep gebruikt. Nu is het van belang voor toekomstige vaccinontwikkeling om de betrokkenheid van FcRn in een fysiologisch systeem te meten, omdat tijdens een infectie van de luchtwegen met RSV de hele long betrokken is bij het genereren van een immuunrespons en niet alleen de immuuncellen. Om deze reden maken de onderzoekers gebruik van wild type en FcRn knock-out muizen die vervolgens geïnfecteerd worden met RSV in de aan- of afwezigheid van antilichamen.

Titel studie: GSK-3beta blockade to enhance renal regeneration
DEC nummer: 2009.II.03.015

Remmen van het enzym GSK-3beta om nierherstel te bevorderen

Achtergrond: Acute nierschade komt veel voor in het ziekenhuis en een aanzienlijk deel van de patiënten overlijdt. Er is nog geen therapie beschikbaar. Nieuwe inzichten in de mechanismen van het zelfherstellend vermogen van de nier bieden nieuwe therapeutische aangrijpingspunten.

Doel/hypothese: 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 van onderzoek: Eerst zal een veelgebruikt muizenmodel 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 de optimale duur van de behandeling onderzocht.

Titel studie: The effect of GROWth factors released by a PEPtide nanofiber scaffoLd on endogeneous myocardiaL regeneration after infarctiOn. The GROPELLO study

DEC nummer: 2010.II.10.173

Het effect van verlengde lokale afgifte van groeifactoren door nanofibers op de regeneratie van geïnfarcteerd hartspier.

Achtergrond: Hart- en vaatziekten vormen een van de hoogste doodsoorzaken in Nederland. Een hartinfarct leidt tot verlies van hartspiercellen, wat tot gevolg heeft dat pompfalen kan optreden. Een van de experimentele behandelingen is stamceltherapie. Het blijkt dat stamcellen ook veel groeifactoren afscheiden die een gunstig effect hebben op herstel van hartspierweefsel. Momenteel zijn er 2 klinisch relevante groeifactoren beschikbaar (hepatocyt growth factor and insulin-like growth factor) die in staat zijn om de hartfunctie te verbeteren.

Doel/hypothese: Helaas heeft celtherapie tot nu toe een minimaal gunstig effect op de knijpkracht van het hart laten zien. In dit onderzoek wordt de werking van de groeifactoren, waar stamcellen gevoelig voor zijn, getest, waarbij de nanofibers zorgen voor een verlengde en langdurige afgifte dat stamcellen aanzet tot regeneratie door de toegediende groeifactoren, zonder dat de onderzoekers stamcellen hoeven te injecteren.

Opzet van onderzoek: In dit project wordt een biologisch afbreekbaar netwerk van peptidevezels met groeifactoren in het hart van een groot proefdier, namelijk varkens, geïnjecteerd, naast en in het litteken van het hartinfarct. Onderzocht wordt of de ingebrachte groeifactoren in het hartweefsel stamcellen van het hart zelf aantrekken en deze aanzetten tot functieverbetering van het beschadigde hartspierweefsel. Als deze experimentele studie een gunstig effect laat zien, dan zou dit een nieuwe behandeling kunnen zijn voor hartpatiënten die nu geen behandelopties meer hebben.

Titel studie: Immunisatie van HuMab muizen (transgeen voor humaan IgG)

DEC nummer: 2008.II.10.086

Ontwikkeling van humane monoklonale antistoffen voor therapeutische toepassing

Achtergrond: Dit project betreft de ontwikkeling van nieuwe monoklonale antistoffen als medicijnen voor behandeling van ernstige ziekten, zoals kanker.

Doel/hypothese: Het doel van dit project is het genereren van een breed panel van kandidaat-antistoffen die vervolgens een grondig karakterisatie ondergaan afgesloten met de selectie van de beste kandidaat voor therapeutische toepassing.

Opzet van onderzoek: Om de humane antistoffen te genereren worden transgene muizen geïmmuniseerd die humane antistoffen kunnen maken. Van muizen met een antilichaamrespons worden cellen geïsoleerd voor in vitro productie van monoklonale antistoffen. Op basis van uitgebreid preklinisch vervolgonderzoek 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 met name humane monoklonale 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: Influence of aggregated recombinant human therapeutics on germinal center formation DEC nummer: 2010.II.10.174

De invloed van geaggregeerde recombinante humane therapeutische eiwitten op de ontwikkeling van antilichaam-producerende cellen (B-cellen)

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 bijeffecten. Het onderliggend mechanisme aan de immunogeniciteit is onbekend.

Doel/hypothese: De ontwikkeling van B cellen is afhankelijk van de aanwezigheid van signalen van gevaar. De onderzoekers veronderstellen dat in het geval van geaggregeerde recombinante humane therapeutische eiwitten deze signalen afwezig zijn en dat dus de B cel ontwikkeling zeer verzwakt zou moeten zijn. Dit gebrek aan signalen zou overkomen moeten worden door de aanwezigheid van een adjuvant, alum.

Opzet van onderzoek: Transgene dieren, immuuntolerant voor humaan interferon alfa en bèta, zullen worden geïnjecteerd met geaggregeerd materiaal met en zonder adjuvant. De immuunrespons zal worden gevolgd door het meten van de formatie van anti-geneesmiddelantilichamen. B cel ontwikkeling zal worden gevolgd door middel van flow cytometry en aan de hand van de histologie van de milten genomen op verscheidene dagen tijdens de immunisatie.

Dit diemodel 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 immuunsysteem representeren zoals dat aanwezig is in de muis.

Titel studie: Evaluatie van de intra-articulaire hemostase en inflammatie bij hemofilie A muizen DEC nummer: 2010.II.03.058

Onderzoek naar de bloedstolling en ontstekingsreactie in het gewricht van hemofilie A muizen

Achtergrond: Hemofilie A en B zijn erfelijke stollingsziekten veroorzaakt door een tekort aan een bloedstollingsfactor. Bij hemofiliepatiënten stolt het bloed hierdoor slecht en is er sprake van een bloedingsneiging. Bloedingen treden spontaan en na trauma op in met name de gewrichten. Bloed in het gewricht leidt tot gewrichtsontsteking en blijvende gewrichtsschade. Er zijn geneesmiddelen beschikbaar die de bloedstolling en ontstekingsreactie kunnen beïnvloeden en die mogelijk zinvol zijn in de behandeling van hemofiliepatiënten. De onderzoekers weten echter niet hoe de bloedstolling en ontstekingsreactie in het gewricht van hemofiliepatiënten precies verlopen en of ze deze geneesmiddelen kunnen gebruiken.

Doel/hypothese: De onderzoekers denken dat er lokaal in het gewricht niet alleen sprake is van slecht stollend bloed, maar dat het gevormde bloedstolsel tevens versnelt wordt afgebroken. Het aanwezige bloed veroorzaakt een ontstekingsreactie en leidt tot gewrichtsschade. Het doel van deze studie is dan ook om te onderzoeken hoe de bloedstolling en de ontstekingsreactie in het gewricht van hemofilie A muizen precies verlopen.

Opzet van onderzoek: Om dit te kunnen onderzoeken willen de onderzoekers de bloedstolling en ontstekingsreactie in het gewricht van hemofilie A muizen met en zonder trauma analyseren. Het trauma wordt nagebootst middels een naaldenprik in de rechter knie op dag 1. De naaldenprik zal plaatsvinden onder algehele verdoving en met pijnstilling. Op dag 2 worden de dieren gedood en vindt de analyse van de gewrichten plaats. De onderzoekers gebruiken hemofilie A muizen, omdat deze lijken op hemofilie A patiënten. Voor dit onderzoek kunnen geen mensen behandeld worden, omdat laboratoriumonderzoeken geen goed beeld geven van de werkelijke situatie en het onderzoek voor hemofilie patiënten zelf te belastend en te gevaarlijk is.

Titel studie: Tlr2 afhankelijke veranderingen in leucocyten tijdens ischemie reperfusie schade na myocard infarct

DEC nummer: 2010.II.10.175

Bloedcellen als een monitor voor schade aan het hart na hartaanval

Achtergrond: Wanneer iemand een hartaanval krijgt is er een bloedvat dat het hart van bloed voorziet, verstopt. Het is dan zaak om degene met een hartaanval zo snel mogelijk naar het ziekenhuis te krijgen om het bloedvat te openen. Aangekomen in het ziekenhuis moet de arts vaststellen of er inderdaad een hartinfarct is en als dit zo is, snel het vat openmaken. Wanneer het vat open is, wil de arts weten hoe groot de schade aan het hart is. In dit onderzoek kijken de onderzoekers in muizen of er eiwitten in bloedcellen zijn die laten zien of er een infarct is en als dat zo is, hoe groot de schade is.

Dit doen ze door een muis met weinig schade (Tlr2 null) te vergelijken met een muis met veel schade na een infarct

Doel/hypothese: Laten zien dat bloedcellen informatie bevatten over schade aan het hart na een hartaanval.

Opzet van onderzoek: Om dit goed te kunnen onderzoeken worden muizen gebruikt die dit ontstekings eiwit Tlr2 wel of niet hebben. Dit kan niet op een andere manier worden gedaan, omdat de schade na het hart zo getrouw mogelijk moet worden nagebootst. Er worden muizen gebruikt om voldoende eiwit te krijgen van elk celtype op elk tijdstip om te onderzoeken welke eiwitten nu verschillen tussen muizen die wel of geen Tlr2 hebben en om voldoende eiwit te hebben om te kijken of deze verschillen inderdaad kloppen.

Titel studie: The role in CXCL10 in perfusion recovery

DEC nummer: 2010.II.10.176

De rol van CXCL10 in het herstellen van de bloedstroom

Achtergrond: Herstellen van de bloedstroom na het afsluiten van een bloedvat tijdens bijvoorbeeld een hartinfarct is van groot belang voor het herstel van de patiënt. Eerdere onderzoeken hebben laten zien dat ontstekingscellen in het bloed hierbij een belangrijke rol spelen en dat een stofje genaamd CXCL10 belangrijk is voor het op de juiste plek krijgen van deze cellen. In deze studie hopen de onderzoekers meer duidelijkheid te krijgen over hoe CXCL10 deze cellen ter plekke krijgt en wat het effect hiervan is op herstel van de bloedstroom.

Doel/hypothese: Het onderzoeken van de functie van CXCL10 in het aantrekken van ontstekingscellen en de effecten hiervan op bloedstroomherstel.

Opzet van onderzoek: Bij muizen zal de bloedstroom in één van de achterpoten geblokkeerd worden, een procedure waar zij relatief weinig last van hebben. Vervolgens zal het herstel van de bloedstroom in de dagen daarna gemeten worden. Daarnaast wordt het aantal circulerende cellen rondom de groeiende vaten bepaald. Door dezelfde proeven te herhalen in muizen welke alleen CXCL10 in hun ontstekingscellen hebben, of het helemaal niet hebben, kunnen de onderzoekers de rol van CXCL10 in ontstekingscellen en bijbehorend herstel bepalen.

Titel studie: Determining L-NNA dose for new chronic disease kidney rat model

DEC nummer: 2010.II.10.177 (was 2010.II.05.097)

Het ontwikkelen van een klinische strategie om door middel van beenmergafkomstige voorloper celtherapie de progressie van chronisch nierfalen te stoppen

Achtergrond: Chronische nierinsufficiëntie (onvoldoende nierwerking) is wereldwijd een groeiend probleem. Het aantal patiënten dat niervervangende behandeling (dialyse) nodig heeft, neemt toe. In Nederland is in de afgelopen 10 jaar het aantal dialysepatiënten met gemiddeld 3,5% per jaar gestegen. Daarnaast hebben patiënten met chronische nierinsuffici-

entie een sterk verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Het is daarom van groot belang om nieuwe methoden te ontwikkelen om voortschrijden van nierinsufficiëntie te vertragen of voorkomen of zelfs herstel van nierfunctie te bewerkstelligen.

Doel/hypothese: Beïnvloeding van het omgevingsmilieu en/of het stamcelcompartiment kan de regeneratieve capaciteit van de bloedvaten in de nier stimuleren.

Opzet van onderzoek: Om het effect van de omgevingsfactoren en hun invloed op nierregeneratie in chronisch nierfalen te bestuderen, moet de niertransplantatie procedure in ratten geoefend worden. Het ontstaan van chronisch nierfalen en het effect van het toedienen van stamcellen hierop kan niet in vitro of in computermodellen gesimuleerd worden. Dit komt doordat de complexe en nog onbegrepen interactie tussen stamcellen, de stoffen die het geconditioneerde medium aanmaken, het lokale nierweefsel en de pathologische omstandigheden niet in vitro zijn na te bootsen.

Titel studie: Regulation of immune response to exogenous tumors by CD200/CD200R inhibitory pathway

DEC nummer: 2010.II.10.178

Regulatie van de anti-tumor respons door inhibitoire immuun receptoren

Achtergrond: Het menselijke immuunsysteem is een natuurlijk mechanisme dat kanker cellen herkent en verwijderd 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 kanker cellen, 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: Onderzocht wordt hoe CD200 de immuun anti-tumor respons op geïnjecteerde tumors cellen reguleert.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers zullen tumorcellijnen (B16F10 en A431) injecteren in CD-200 deficiënte en wild type controle muizen. De groei van de tumoren zal meerdere weken gevolgd worden. Ze willen ook het immuunsysteem van wild type muizen voor of kort na de tumor implantatie manipuleren. Verder willen ze de CD200 expressie van de tumor cellen manipuleren.

Titel studie: Determining the in vivo half life of differentially glycosylated IgA antibodies in the mouse

DEC nummer: 2010.II.10.179 (was 2009.II.08.079)

Vergelijking van in vivo halfwaardetijd van verschillende IgA antistoffen

Achtergrond: Antistoftherapie is een nieuwe behandelingsmethode voor kankerpatienten. 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 van het IgG isotype, omdat deze het gemakkelijkst te maken is, en deze het meest stabiel is in bloed.

Echter, onderzoek heeft aangetoond dat IgA antistoffen tumorcellen beter kunnen doden dan IgG. Dit moet eerst in muizen worden onderzocht, omdat de stap naar patienten 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: Gedacht wordt 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.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers gaan verschillende type IgA antistoffen aan muizen toedienen. Na verschillende tijdstippen gaan zij bloed afnemen om de concentratie van antistof in de bloed te bepalen met behulp van ELISA methode.

Titel studie: Comparison of in vivo effector functions of IgG and IgA therapeutic antibodies
DEC nummer: 2010.II.10.180 (was 2010.II.01.015)

Vergelijking van IgG en IgA therapeutische antistoffen

Achtergrond: Antistoftherapie is een nieuwe behandelingsmethode voor kankerpatienten. Het is van belang meer te weten te komen over het werkingsmechanisme van antistoffen. Antistoffen herkennen hun target met een variabel deel en zetten het immuunsysteem aan met behulp van hun constante deel. Op basis van hun constant deel, kunnen antistoffen ingedeeld worden in verschillende isotypes zoals IgM, IgD, IgG, IgA en IgE. Deze isotypes zetten verschillende immuun functies aan. Bijna alle therapeutische antistoffen zijn op dit moment van het IgG isotype. Onderzoek van de laatste jaren heeft aangetoond dat IgA anti-kanker antistoffen nog beter tumorcellen kunnen doden dan IgG.

Doel/hypothese: IgG en IgA antistoffen direct met elkaar vergelijken in tumor killing in vivo.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers gaan IgA en IgG antistoffen direct met elkaar vergelijken in twee tumormodellen.

Titel studie: Effect van Wnt signalering op de regulatie van regulatoire T cellen in vivo.
DEC nummer: 2010.II.10.181 (was 2010.II.03.046)

Regulatiemechanismen van regulatoire T cellen

Achtergrond: Regulatoire T cellen spelen een grote rol in het immuunsysteem. Goed werkende regulatoire T cellen remmen de cellen die auto-immuunziekten, zoals reumatoïde artritis, veroorzaken. Niet goed functionerende regulatoire T cellen kunnen leiden tot het krijgen van auto-immuunziekten. Hoe deze regulatoire T cellen worden aangestuurd door het immuunsysteem is nog onduidelijk. Deze kennis is belangrijk voor het ontwikkelen van nieuwe therapieën voor het behandelen van auto-immuunziekten. Labonderzoek heeft laten zien dat activering van een aansturingsmechanisme in de cel invloed heeft op de functie van regulatoire T cellen.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is de werking van regulatoire T cellen te beïnvloeden door het activeren van een aansturingsmechanisme in deze cellen. De hypothese van deze studie is dat activering van het aansturingsmechanisme leidt tot minder goed werkende regulatoire T cellen.

Opzet van onderzoek: Om de werking van het aansturingssysteem op de regulatoire T cellen te onderzoeken maken de onderzoekers gebruik van een muismodel waarin chronische artritis wordt verkregen door het inspuiten van humaan kraakbeen. In de normale situatie zorgen regulatoire T cellen voor demping van de artritis scores in dit muismodel.

Twee muizengroepen zullen een medicament ontvangen dat leidt tot de activering van het aansturingsmechanisme van de regulatoire T cellen. Deze groepen zullen vergeleken worden met een onbehandelde groep. Door de muizengroepen met elkaar te vergelijken kan de werking van de regulatoire T cellen onderzocht worden.

Titel studie: Rol van connective tissue growth factor in encapsulerende peritoneale sclerose DEC nummer: 2010.II.10.182

De rol van connective tissue growth factor (CTGF) bij verbindweefseling van het buikvlies

Achtergrond: Veel patiënten met nierfalen worden behandeld met buikdialyse (peritoneaal dialyse). Buikdialyse leidt tot verbindweefseling (fibrose) en verharding (sclerose) van het buikvlies (peritoneum). Hierdoor raken de darmen afgesnoerd wat leidt tot klachten van overgeven, verstopping en gewichtsverlies. Er bestaat geen goed medicijn tegen deze zeer ernstige aandoening. Vaak moeten mensen met deze aandoening geopereerd worden, maar desondanks overlijden velen. Bij het proces van verbindweefseling spelen verschillende eiwitten een rol. CTGF is een eiwit dat een rol speelt bij verbindweefseling in allerlei organen maar of het ook een rol speelt bij verbindweefseling van het buikvlies is niet bekend. Doel/hypothese: Met voorliggend onderzoek wordt bekeken wat het gendosiseffect is van CTGF bij het proces van verbindweefseling van het buikvlies. De hypothese is dat CTGF een essentiële factor is bij dit proces. Indien de onderzoekers dit kunnen aantonen dan zou dit een interessant aangrijpingspunt zijn voor de ontwikkeling van nieuwe medicijnen. Opzet van onderzoek: Dit onderzoek zal plaatsvinden in muizen waarbij een van de twee CTGF-genen uitgeschakeld is. Hierdoor kunnen zij minder CTGF maken. Door toediening van een oplossing met chloorhexidine in de buikholtte wordt het proces van verbindweefseling en verharding van het buikvlies geïnduceerd. De onderzoekers verwachten dat bij muizen die maar één CTGF-gen hebben minder verbindweefseling optreedt vergeleken met muizen die beide CTGF-genen hebben.

Titel studie: Role of mast cells in the differentiation of induced regulatory T-cells DEC nummer: 2010.II.06.107

Mestcel gemedieerde immuuntolerantie

Achtergrond: Het is nog steeds onduidelijk hoe immuunreacties gereguleerd worden. Men weet dat bepaalde celtypen, zoals mestcellen en regulatoire T-cellen, hierin een belangrijke rol spelen, maar wat deze cellen precies doen en of en hoe ze elkaars werking beïnvloeden, is onbekend. Doel/hypothese: De hypothese is dat mestcellen tijdens een ontsteking nodig zijn voor de ontwikkeling van de zgn. induceerbare regulatoire T-cellen. Opzet van onderzoek: De onderzoekers willen muizen, die geen mestcellen hebben, gebruiken om te onderzoeken of mestcellen nodig zijn om regulatoire T-cellen te kunnen induceren. Daarnaast willen ze zien of zich in mestcel-deficiente muizen, die ingespoten zijn met in vitro gedifferentieerde mestcellen, regulatoire T-cellen kunnen ontwikkelen. Als dat zo zou zijn, willen ze gen-gemanipuleerde muizen als bron voor mestcellen tbv transfer in mestcel-deficiente muizen gebruiken. Op deze manier willen zij aantonen of er een directe of indirecte interactie tussen regulatoire T-cellen en mestcellen is.

Vergadering 17 november 2010

Titel studie: Training van neurochirurgen en assistant neurochirurgen in operatie technieken DEC nummer: 2010.II.11.183

Vaardigheidstraining voor het maken van vaat anastomoses in de rat

Achtergrond/leerdoel/doelgroep: Voor de klinische praktijk van het opereren van patiënten met neurochirurgische aandoeningen is het noodzakelijk om vaardigheid op te doen met het leggen van vaatnaden en anastomoses. Het belang hiervan ligt in het feit dat een getrainde chirurg met ervaring op het gebied van vaatnaden efficiënter en beter complicaties aan bloedvaten kan behandelen als hij/ zij zich geconfronteerd ziet met schade aan bloedvaten, die ontstaat tijdens een neurochirurgische operatie.

Opzet van onderzoek: De grootte van de femorale vaten en van de carotiden bij de rat leent zich uitstekend als model voor het maken van de microvasculaire anastomose bij een patiënt. De femorale vaten en/of carotiden worden vrijgeprepareerd en doorgenomen. Vervolgens worden zij opnieuw aan elkaar gehecht, waarna de patency en de naadlekkage kan worden beoordeeld.

Titel studie: Systemically inducing the wnt signaling pathway to support the rejection of B16 tumors DEC nummer: 2010.II.11.184

Immuun regulatie in tumoren.

Achtergrond: Het is van tumoren bekend dat zij lokaal het immuunsysteem remmen. Verder is bekend dat de lokale immuunsuppressie deels door regulatoire T-cellen veroorzaakt wordt.

Doel/hypothese: De onderzoekers argumenteren dat regulatoire T-cellen gereguleerd worden voor verschillende eiwitten in die cellen. In deze studie wordt onderzocht of manipulatie van deze regulatie processen kan leiden tot een betere antitumor response.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers willen regulatoire T cellen manipuleren en dan analyseren of deze aanpassingen leiden tot een betere immuunrespons en zo dus tot minder kanker.

Titel studie: Rol BCR op plasma cellen DEC nummer: 2010.II.11.185

Rol van de b cel receptor (BCR) op plasma cellen

Achtergrond: Bescherming tegen ziekteverwekkers vindt o.a. plaats via specifieke antilichamen. Deze worden gemaakt door plasmacellen. Er is weinig bekend over deze cellen. Het is bijvoorbeeld onbekend waarom sommige plasmacellen een leven lang meegaan, en andere niet. Binnen dit onderzoek willen de onderzoekers de rol van antilichamen op het oppervlak van plasmacellen bestuderen. De aanwezigheid van deze zogenoemde B cel receptoren (BCR) is niet eerder onderzocht en niet beschreven in de literatuur.

Doel/hypothese: Binnen dit experiment willen de onderzoekers de volgende hypothese testen: Plasmacellen kunnen antigeen-specifiek geactiveerd worden via de BCR, activatie zorgt voor deling en/of verhoogde antilichaamproductie.

Opzet van onderzoek: Muizen zullen twee keer geïmmuniseerd worden met een eiwit (OVA). Hierbij ontstaan memory plasmacellen. Deze zullen geïsoleerd worden en geselecteerd op aanwezigheid van de BCR, en op specificiteit voor OVA. Vervolgens zullen deze cellen doorgespoten worden in RAG KO muizen, die zelf specifieke afweer missen. De

plasmacellen zullen het beenmerg van deze “lege” muis koloniseren en antilichamen produceren. De getransfereerde muizen zullen nu met OVA geïmmuniseerd worden. Als deze muizen een verhoogde antilichaamproductie hebben en/of meer OVA-specifieke plasmacellen, kunnen de onderzoekers concluderen dat de plasmacellen inderdaad geactiveerd kunnen worden door specifiek antigeen.

Titel studie: Immuunrespons van runderen tegen eiwit subunits van *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis*

DEC nummer: 2010.II.11.186

Immuunrespons van runderen tegen mycobacteriële eiwitten

Achtergrond: Er zijn geen goede vaccins beschikbaar voor door mycobacteriën veroorzaakte ziekten als rundertuberculose en paratuberculose. Voor de ontwikkeling van een vaccin gebaseerd op individuele eiwitten van mycobacteriën zijn immuunstimulerende hulpstoffen nodig. De hulpstof Quil A leidt mogelijk tot een immuunstimulering die in deze diersoort nodig is voor beschermende immuniteit.

Doel/hypothese: Bepalen of Quil A het immuunsysteem van runderen kan stimuleren.

Opzet van onderzoek: Drie verschillende vaccins worden met elkaar vergeleken. Alle drie de vaccins bevatten dezelfde mycobacteriële eiwitten waartegen immuniteit opgewekt moet worden. De drie vaccins bevatten verschillende hulpstoffen om de immuunrespons te sturen (CFA, DDA, Quil A). Gedurende 12 weken zal wekelijks bloed afgenomen worden om de immuunrespons te volgen. Na vier weken worden de dieren onderhuids gevaccineerd. In de 8-ste week na vaccinatie zal ook een huidtest gedaan worden om de reactie tegen de mycobacteriële eiwitten te bepalen.

Titel studie: Helminth-induced immunosuppression in the airway inflammation model

DEC nummer: 2010.II.11.187

Hoe voorkomen worminfecties allergieën?

Achtergrond: Het is al langer bekend dat mensen met worminfecties minder last hebben van astma en allergieën. De precieze mechanismen achter dit verband zijn echter onbekend. De parasiet remt de afweerreactie van het lichaam, om zijn eigen overleven te bevorderen. Men denkt dat hierdoor tegelijkertijd de allergische reactie wordt onderdrukt.

Doel/hypothese: De onderzoekers hebben een groeifactor gevonden, die onder andere bij worminfecties gemaakt wordt en die afweerreacties kan remmen. Zij argumenteren nu dat deze groeifactor bijdraagt aan de remming van de allergische afweerreactie/astma tijdens chronische worm infecties. Het doel is om de precieze bron en aangrijpingspunten van deze groeifactor te achterhalen.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers willen nu muizen met wormen infecteren, dan astma opwekken en dan zien of de muizen die met wormen geïnfecteerd zijn minder last van astma hebben. Ze gebruiken dit proefdiermodel omdat het afweersysteem zo complex is dat het niet kunstmatig na te bootsen is. Dit experiment zullen ze op verschillende manieren herhalen, bijvoorbeeld in muizen die gendeficiënt zijn voor het aangrijpingspunt van de groeifactor op de afweercel. De astma in deze muizen vergelijken ze met die in gezonde muizen. Naast het juiste aangrijpingspunt, hopen ze zo te achterhalen in welk stadium van de allergische reactie de groeifactor effect heeft en door welke cellen het voornamelijk geproduceerd wordt.

Titel studie: Rol van bacteriële immuun remmende eiwitten bij ontsteking en infectie in vivo DEC nummer: 2010.II.11.188

Rol van bacteriële immuun remmende eiwitten bij ontsteking en infectie in vivo

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. Dit doen deze eiwitten ondermeer door remming van het opruimen van bacteriën door afweercellen.

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 het opruimen van bacteriën door de afweercellen kunnen remmen.

Opzet van onderzoek: Voor toekomstige toepassingen is kennis van het gedrag van deze eiwitten in vivo (in muizen) noodzakelijk. Tijdens het onderzoek proberen de onderzoekers middels deze studie allereerst of de onderzochte eiwitten het opruimen van een niet-besmettelijke bacterie kunnen remmen. Vervolgens onderzoeken ze of de eiwitten dit ook met levende, besmettelijke bacteriën kunnen.

Titel studie: Influence of human interferon beta expression level on susceptibility of immunetolerant mice DEC nummer: 2010.II.11.189

Productie van menselijk interferon bèta eiwit in genetisch veranderde muizen: beïnvloedt de hoeveelheid geproduceerd eiwit de afweerreactie op het interferon bèta medicijn?

Achtergrond: Eiwitmedicijnen worden gebruikt tegen veel ernstige ziekten zoals kanker en multiple sclerose. Ondanks hun succes hebben ze een groot nadeel. Bijna alle eiwitmedicijnen veroorzaken een afweerreactie in een gedeelte van de patiënten. De afweerreactie kan ervoor zorgen dat het medicijn stopt met werken. In deze studie wordt onderzocht waarom de afweerreactie ontstaat in een gedeelte van de patiënten behandeld met het eiwitmedicijn interferon beta.

De onderzoekers denken dat sommige mensen minder interferon beta eiwit aanmaken dan andere mensen en daarom gevoeliger zijn voor de afweerreactie. Ze zijn minder tolerant. Dit willen ze in muizen onderzoeken.

Doel/hypothese: Het doel van dit experiment is het bepalen of er een correlatie is tussen de hoeveelheid menselijke interferon beta productie en afweerreactie tegen interferon beta in bepaalde genetisch gemodificeerde muizen. Als dit wordt bevestigd kan het later helpen te voorspellen welke patiënten gevoeliger zijn voor het vormen van een gelijke afweerreactie.

Opzet van onderzoek: Genetisch gemodificeerde muizen, en hun niet genetisch gemodificeerde kooigenoten (interne controle) worden voor drie weken, 5 dagen per week geïnjecteerd met interferon beta medicijn. Op verschillende tijdstippen voor en tijdens die drie weken wordt bloed afgenomen en getest op antilichamen tegen het interferon beta medicijn als maat voor de afweerreactie. Voor en na het experiment wordt in weefsel (oorknip, milt, evt bloed) van de muizen gemeten hoeveel menselijk interferon beta mRNA (voorloper van eiwit) en DNA (voorloper van mRNA) aanwezig is. Dit wordt dan vervolgens gecorreleerd aan de hoeveelheid antilichaamproductie.

Titel studie: The influence of UVB induced regulatory T-cell in suppression of contact hypersensitivity
DEC nummer: 2010.II.11.190

UV-B licht gemedieerde immuuntolerantie

Achtergrond: Het is nog steeds niet bekend hoe UV-B licht de immuunreactie in de huid kan remmen. Het is wel bekend dat cellen in de huid, de zo geheten mestcellen, een grote rol spelen bij huid ontstekingen. En men heeft gezien dat in de huid ontsteking gedempt kan worden met behulp van zo geheten regulatoire T-cellen. Daarnaast is het bekend dat UVB licht deze regulatoire T-cellen kan activeren zodat de ontsteking verminderd wordt. De onderzoekers hebben gezien dat amphireguline deficiënte muizen niet meer in staat zijn om met behulp van UVB licht de immuunreactie te dempen. Dit geeft dus aan dat amphireguline een belangrijke rol speelt hierin.

Doel/hypothese: De onderzoekers argumenteren dat mestcellen een bepaalde groeifactor, Amphiregulin (AREG), uitscheiden die regulatoire T-cellen in staat stelt om ontsteking in de huid te remmen. Daarnaast denken zij dat deze remming antigeen specifiek is.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers willen zien of regulatoire T-cellen die geactiveerd zijn, door AREG afkomstig van UVB light geactiveerde mestcellen, de ontsteking in de huid verminderen en of deze reactie antigeen specifiek is. Door deze regulatoire T-cellen eerst te bestralen en dan terug in muizen te plaatsen weten we zeker dat de resultaten die we zien afkomstig zijn van deze regulatoire T-cellen, en niet door andere cellen die ook door UVB light worden bestraald.

Titel studie: Keuzevak Immunofarmacologie
DEC nummer: 2010.II.11.191

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.

Opzet van onderzoek: 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. 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 kwantificeren.

Titel studie: CD8+ T cell responsen tegen aviaire influenza in de natuurlijke gastheer van aviaire influenza: de kip

DEC nummer: 2010.II.11.192, was 2007.II.06.142/vervolg 2

Zorgen influenza specifieke kippen CD8+ T cellen voor bescherming tegen een nieuwe infectie met het vogelgriep virus?

Achtergrond: De huidige vaccins die gebruikt worden om tegen influenza te vaccineren bieden suboptimale bescherming en beschermen tegen slechts 1 enkele influenza stam. 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 van onderzoek: 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, kan deze studie niet zonder proefdieren gedaan worden.

Titel studie: Assessment of efficacy of novel immunoglobulin light chain antagonists DEC nummer: 2010.II.11.193, was 2007.II.06.144/vervolg 1

Ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel tegen chronisch inflammatoire ziektes

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 dat 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.

Opzet van onderzoek: Muizen worden gevoelig gemaakt voor een allergeen door het inspuiten van vrije lichte ketens of door de huid van de muizen enkele keren bloot te stellen aan het allergeen. Vervolgens wordt na het inspuiten van de antagonist gekeken of de muizen nog gevoelig zijn voor het allergeen. Door te kijken naar het verschil in gevoeligheid wordt bepaald of nieuwe (toedieningsvormen van) antagogenen een verbetering zijn ten opzichte van het huidige type antagonist.

Titel studie: Immunogeniciteit van humane antistof-aggregaten DEC nummer: 2010.II.11.195, was 2010.II.04.065

Immunogeniciteit van therapeutische humane monoklonale antistof aggregaten

Achtergrond: Monoklonale antistof medicijnen zijn erg succesvol. Ze worden o.a. gebruikt bij reuma en kanker. Het nadeel van deze medicijnen is hun immunogeniciteit. Ze veroorzaken een antilichaamrespons in een gedeelte van de patiënten. Deze antilichaamrespons kan de therapie minder effectief maken en leiden tot bijwerkingen. De onderzoekers hebben een transgeen (genetisch gemodificeerd) muismodel ontwikkeld om te onderzoeken hoe monoklonale antistof medicijnen een antilichaamrespons veroorzaken. Met dit muismodel willen ze bestuderen of minuscule klontjes in de medicijnen tot een antilichaamrespons kunnen leiden. Voor andere type medicijnen lijken deze klontjes een belangrijke rol te spelen in de antilichaamrespons.

Doel/hypothese: Bepalen in hoeverre minuscule klontjes in monoklonale antistof medicijnen een antilichaamrespons kunnen veroorzaken in muizen.

Opzet van onderzoek: Transgene en niet-transgene muizen worden 1 keer per week voor 6 weken geïnjecteerd met een niet geklonterde monoklonale antistof medicijn als controle, of een van 6 geklonterde monoklonale antistof oplossingen. Bloed wordt via wangpunctie op verschillende tijdstippen tijdens de 6 injectieweken en daarna afgenomen. Bloed wordt

getest op antilichamen tegen de antistof. Er wordt gekeken of de medicijnen die minuscule klontjes bevatten meer antilichamen veroorzaken dan de niet geklonterde oplossing. De niet transgene muizen zijn een positieve controle voor een antilichaamrespons tegen een humane antistof.

Titel studie: The effect of vaccination with conserved peptides of viral antigens on infection with Avian Influenza in chickens

DEC nummer: 2010.II.11.196 (2008.II.03.028)

Het effect van vaccinatie met geconserveerde peptides uit virale antigenen op infectie met Avian Influenza in kippen.

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 stukken van de externe eiwitten van het vogelgriep virus, trachten wij het afweersysteem van de kip te activeren om zodoende de kip te beschermen tegen vogelgriep en de uitscheiding en daardoor de verspreiding van het virus naar andere dieren en mensen te voorkomen.

Doel/hypothese: Het doel van deze proef is het effect van vaccinatie te testen op infecties met het vogelgriep virus. Vaccinatie zal gebeuren met synthetische peptiden coderend voor geconserveerde stukken van de eiwitten van het vogelgriepvirus die op de buitenkant van het virus zitten.

Opzet van onderzoek: Dieren worden gevaccineerd met het synthetische peptiden. Deze vaccinatie kan invloed hebben op de virale load na infectie en de uitscheiding van virus als gevolg van deze infectie. Indien de geïnfecteerde dieren niet geheel beschermd zijn door de vaccinatie zou er vermeerdering van het virus plaats kunnen vinden. Na een challenge met laag pathogene vogelgriep worden de dieren na drie dagen gedood. Zowel immunologische parameters in serum en organen als virale load in organen zal bepaald worden.

Titel studie: Influence of different dosage regime on immunogenic properties of therapeutic interferon beta.

DEC nummer: 2010.II.07.121

Bepalen of verschillende dosissen van het medicijn interferon beta verschillende antilichaamresponsen veroorzaken

Achtergrond: Eiwitten medicijnen beslaan ongeveer 30% van de medicijnen op de markt. Een groot nadeel van deze medicijnen 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. Onderzocht wordt waarom die antilichamen ontstaan. In dit experiment willen de onderzoekers bekijken of verschillende dosissen van een eiwitmedicijn (interferon beta) tot verschillende hoeveelheden antilichamen leidt. Ze kunnen hierdoor o.a. een minimale dosis bepalen waarbij nog steeds antilichamen worden geproduceerd. Deze info geeft inzicht in hoe de antilichamen ontstaan.

Doel/hypothese: Het bepalen of verschillende dosissen interferon beta ook tot verschillende mate van immunogeniciteit leiden en bepalen wat de minimale dosis is die nog steeds antilichamen induceert. Deze informatie vergroot het inzicht in het onderliggende mechanisme dat tot antilichaamproductie resulteert en kan helpen betere therapieën voor patiënten te ontwikkelen.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers gebruiken muizen die net als mensen een humaan eiwit produceren (interferon beta). De muizen zijn dus, net als mensen tolerant voor dat eiwit, maar produceren na loop van tijd ook antilichamen tegen het eiwit. Deze muizen en een controlegroep worden voor 3 weken, 5 keer per week geïnjecteerd met verschillende dosissen interferon beta. Na een rustperiode van 6 weken worden de muizen op 2 opeenvolgende dagen wederom

geïnjecteerd met interferon beta. Door op verschillende momenten antilichamen tegen interferon beta te meten in het bloed kunnen de onderzoekers de invloed van de dosis op de antilichaamrespons bepalen. Bovendien kunnen ze de rol van de dosis op het vormen van immunologisch geheugen testen.

Titel studie: Influence of route of injection on immunogenic properties of therapeutic interferon beta.

DEC nummer: 2010.II.06.111

Hoe beïnvloedt de manier van toedienen de anti lichaamrespons op therapeutische eiwitten

Achtergrond: Therapeutische eiwitten beslaan ongeveer 30% van de medicijnen op de markt. 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. Onderzocht wordt waarom die antilichamen ontstaan. Als de onderzoekers dat weten kunnen ze betere therapeutische eiwitten en behandelingschema's ontwikkelen. Meerdere experts veronderstellen dat de manier van toedienen een rol speelt bij het wel of niet ontstaan van antilichamen. Dit is echter niet goed bestudeerd.

Doel/hypothese: Het doel van dit experiment is het bepalen of de manier van toediening een rol speelt bij het ontstaan van een antilichaamrespons tegen therapeutische eiwitten.

Opzet van onderzoek: Zij gebruiken genetisch gemodificeerde muizen die dezelfde antilichaamproductie ontwikkelen tegen een therapeutisch eiwit (interferon beta) als patiënten. In de huidige studie zullen deze muizen, en een controle-groep, op verschillende manieren het therapeutische eiwit (interferon beta) toegediend krijgen: 1. via de buikholte, 2. via de venen, 3. onder de huid, 4. in de spier. Dit zijn veelgebruikte injectiemethoden bij patiënten. De muizen worden voor 3 weken, 5 injecties/week geïnjecteerd met therapeutisch eiwit. Bloed wordt voor en tijdens de injectie-weeken afgenomen via wangpunctie. Het bloed wordt vervolgens getest op antilichamen, deze waarden worden vergeleken tussen injectie-methoden.

Titel studie: Het oefenen van femoraal arterie ligatie bij NMRI naakte muizen

DEC nummer: 2010.II.11.197

Aanleren van de operatie waarbij de beenslagader wordt afgebonden en metingen gedaan worden van doorbloeding van de achterpootjes.

Achtergrond/leerdoel/doelgroep: Het doel van deze training is om de trainee te laten oefenen met een operatie op muizen waarbij vaatvernauwing in de poot van een muis wordt nagebootst als model voor ernstig vaatlijden bij de mens.

Ook zal het meten van doorbloeding van de poot geoefend worden met de Laser-Doppler techniek. Als laatste wordt een manier voor toediening van stamcellen bij muizen geoefend, namelijk injectie van een placebo (fysiologisch zout) in de ader van de staart van de muis. Dit is binnen dit diemodel een gangbare manier van het inbrengen van stamcellen.

Deze operatie zal in de toekomst worden gebruikt om te testen of stamcellen de doorbloeding van de geopereerde pootjes kunnen verbeteren.

Opzet van onderzoek: In dit onderzoek wordt een operatie op muizen geoefend door 2 trainees waarbij een afsluiting van de beenslagader wordt aangebracht. Ook wordt het toedienen van een placebo vloeistof in de ader van de staart geoefend omdat in toekomstige experimenten stamcellen via de staart zullen worden geïnjecteerd. De doorbloeding van het pootje na aanbrengen van de vaatafsluiting gemeten met de Laser-Doppler techniek. Dit wordt vlak voor en na de vaatafsluiting gedaan om het directe effect op de doorbloeding van het pootje te meten.

Om de operatietechniek goed te leren is het noodzakelijk om met het type proefdieren te oefenen die later bij het eigenlijke onderzoek ook gebruikt zullen worden. Er is momenteel geen geschikt alternatief beschikbaar om deze operatietechniek aan te leren.

Titel studie: Uitvoeren van een broncho-alveolar lavage.

DEC nummer: 2010.II.11.198

Vaardigheden in het verkrijgen van longspoelingen

Achtergrond/leerdoel/doelgroep: Als onderdeel van hun opleiding doen studenten Biomedische wetenschappen een onderzoeksstage van 9 maanden, waarin veelal met proefdieren wordt gewerkt. De student betrokken bij deze training heeft in haar experimenten een onderzoekstechniek nodig waarmee zij cellen uit de longen van muizen kan isoleren. Het is van belang dat dit erg zorgvuldig gebeurt. Echter, zij heeft met deze lastige techniek nog geen ervaring. Als zij deze techniek voor het eerst zou gebruiken bij muizen betrokken in het experiment, zou kostbaar onderzoeksmateriaal verloren kunnen gaan. Er zouden dan extra muizen nodig zijn om het experiment te herhalen.

Opzet van onderzoek: Om het slagen van de experimenten te bevorderen en te voorkomen dat extra muizen nodig zijn, wordt voorgesteld dat deze student eerst de techniek oefent op muizen die niet behoren tot een experimentele groep. Er bestaat geen model waarmee zij deze techniek kan oefenen, aangezien het een ingewikkelde techniek is. Eerst zal zij dit met hulp van begeleiders uitvoeren, daarna alleen.

Titel studie: Effect of Keratinocyte Growth Factor (KGF) on arthritis development.

DEC nummer 2010.II.11.199 (was 2010.II.06.116)

Het voorkomen of onderdrukken van ontstekingsziekten via behandeling met "heat shock" eiwitten (HSPs).

Achtergrond: HSP-eiwitten spelen een belangrijke rol in reuma en kunnen experimenteel opgewekte artritis in muizen onderdrukken.

Doel/hypothese: Het mechanisme waardoor HSP-eiwitten artritis kunnen onderdrukken, zal bestudeerd worden. Onderzocht wordt of 1. afweercellen die deze zelfHSP-eiwitten herkennen in de muis aanwezig zijn, 2. wat hun aantal en kenmerken zijn, 3. of de onderzoekers hun aantal in vivo kunnen moduleren en 4. wat het effect daarvan is op artritis. Opzet van onderzoek: 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 ze 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) en kijken ze wat het effect daarvan is op experimenteel opgewekte artritis (4).

Titel studie: CRYAB-loaded PLGA microparticles for treatment of COPD in mice

DEC nummer: 2010.II.11.200

Microdeeltjes formuleringen van de Alpha-B crystalline (CRYAB) als een ontstekingsremmende behandeling voor chronische obstructieve longziekte (COPD)

Achtergrond: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is een ernstige longziekte welke naar schatting de derde doodsoorzaak wereldwijd zal zijn in 2020. CRYAB is een eiwit met ontstekingsremmende eigenschappen dat als potentieel medicijn voor de behandeling van COPD gebruikt kan worden. Dit eiwit is al eerder onderzocht voor de behandeling van multiple sclerose en er is bekend dat het veilig is in mensen/muizen. Het is echter inactief in menselijke biologische vloeistoffen door de aanwezigheid van antilichamen, die CRYAB neutraliseren. In de formulering van deze

onderzoeksgroep is CRYAB ingekapseld in microdeeltjes om het te beschermen tegen antilichamen. CRYAB microdeeltjes worden getest voor de behandeling van COPD

Doel/hypothese: In deze studie willen de onderzoekers in vivo toetsen of CRYAB kan functioneren als ontstekingsremmend medicijn in de behandeling van door sigarettenrook geïnduceerde COPD muizen. Ze verwachten dat CRYAB longontsteking onderdrukt en helpt bij het herstel van het longweefsel.

Opzet van onderzoek: Verschillende doseringen van CRYAB microdeeltjes zullen intratracheaal worden toegediend in de longen van sigarettenrook geïnduceerde COPD muizen. De ontstekingsremmende effecten van de CRYAB formuleringen zullen worden geëvalueerd door het meten van verschillende ontstekingsremmer mediators in de longen en het bloed van de muizen. Ook de longen van de behandelde muizen en niet-behandelde muizen (controle muizen) worden vergeleken om de effecten van de CRYAB formulering gedurende de voortgang van de ziekte te evalueren.

Titel studie: Chronisch nierfalen (CKD) in de muis

DEC nummer: 2010.II.11.201

Achtergrond: Bij chronisch nierfalen (CKD) vermindert de nierfunctie geleidelijk met als eindpunt transplantatie of dialyse. Zonder nierfunctievervanging is leven onmogelijk. Onderzoek heeft uitgewezen dat een hoog zout dieet, een bloeddruk verhogend middel (Ang II), een pro-oxidant (L-NNA), het verwijderen van een nier, of een combinatie hiervan, bij muizen tot verhoogde bloeddruk en overmatig eiwit afscheiding in de urine kan leiden, ook bekende symptomen bij mensen met CKD. In dit onderzoek wordt de combinatie van deze 3 factoren gegeven om een muizenmodel van CKD te creëren waarin alle bekende CKD symptomen voorkomen. Een muizenmodel van CKD is cruciaal voor het verrichten van mechanistisch onderzoek.

Doel/hypothese: De hypothese is dat door de combinatie van een hoog zout dieet, een bloeddruk verhogend middel (Ang II), een pro-oxidant (L-NNA) en het verwijderen van een nier, er een relevant CKD model in muizen ontstaat.

Opzet van onderzoek: In het experiment wordt chronisch nierfalen geïnduceerd met nierschade en verhoogde ureum concentraties door muizen een combinatie van hoog zout en een pro-oxidant (L-NNA) te geven of hoog zout, een anti oxidant (L-NNA) en een bloeddruk verhogend middel (Ang II) te geven. Alle interventies worden gecombineerd met urinefrectomie. Er zijn nog geen geschikte in vitro experimenten beschikbaar die dit model kunnen nabootsen.

Titel studie: The role of complement activation during myocardial ischemia/reperfusion injury - infarct size and local inflammatory cells in C3aR and C5aR -/- mice after I/R injury

DEC nummer: 2010.II.11.202

De rol van de complementfactoren C3a en C5a bij schade aan de hartspeer die optreedt tijdens een hartinfarct

Achtergrond: Een hartinfarct wordt veroorzaakt door een verstopping in een van de kransslagaderen, waardoor een deel van het hart geen bloed meer krijgt. De beste manier om schade te beperken is het heropenen van het bloedvat, meestal middels een dotterprocedure, waardoor de bloedstroom wordt hersteld (i.e. reperfusie). Deze reperfusie veroorzaakt echter secundaire schade, ischemie/reperfusieschade genoemd. Er zijn aanwijzingen dat een ontstekingsreactie, aangewakkerd door het aangeboren afweersysteem, hieraan bijdraagt. In deze studie wordt onderzocht wat de bijdrage is van een onderdeel van het aangeboren afweersysteem, de complementfactoren C3a en C5a.

Doel/hypothese: Meer te weten komen over de rol van het complementsysteem bij ischemie/reperfusieschade. De onderzoekers verwachten dat C3a en C5a bijdragen aan ischemie/reperfusieschade en dat inhibitie van deze factoren de schade beperkt, waardoor het hartinfarct kleiner zal zijn.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers zullen gebruik maken van muizen waarbij de receptoren van C3a en C5a (respectievelijk C3aR en C5aR) genetisch zijn verwijderd. In deze muizen wordt een hartinfarct geïnduceerd. Door de

biologische processen die vervolgens optreden te vergelijken met normale muizen die een hartinfarct ondergaan, kunnen de onderzoekers de rol van de receptoren onderzoeken. Er zal worden gekeken naar verschillen in ontstekingsfactoren, ontstekingscellen, hartinfarctgrootte en hartfunctie. Middels beenmergtransplantaties kan worden onderzocht of de complementreceptoren op bloedcellen in de circulatie bijdragen aan ischemie/reperfusieschade of de receptoren in het hartweefsel zelf.

Titel studie: Training medewerkers CardioNMR DEC nummer: 2010.II.11.203

Achtergrond: Het aanleren van specifieke procedures aan medewerkers van de CardioNMR
Opzet van onderzoek: Om expertise en continuïteit te waarborgen m.b.t. NMR- experimenten worden (nieuwe) medewerkers getraind in specifieke procedures en technieken. Door medewerkers vooraf voldoende te trainen zal de kans dat er door fouten ongewenste uitval optreedt flink afnemen. Daarnaast versterkt deze ervaring de betrouwbaarheid van de uiteindelijke resultaten.

Titel studie: Immunisatie met auto antigen DEC nummer: 2010.II.11.204

Immunisaties met lichaamseigen eiwitten

Achtergrond: Bij therapeutisch vaccineren kan een afweerreactie op lichaamseigen eiwit gewenst zijn (bv tegen ontstekings eiwitten). Deze vorm van therapie is tot nu toe niet erg succesvol, omdat de respons tegen een lichaamseigen eiwit laag is (zogenoemde zelf-tolerantie). In dit onderzoek wordt onderzocht welke factoren hierbij een rol spelen. Uit eerder onderzoek is gebleken dat immunisatie met lichaamseigen eiwitten wel leidt tot de aanwezigheid van specifieke antilichamen (een “titer”), maar niet tot specifieke immuuncellen. Dit is wel het geval bij immunisatie met lichaamsvreemde stoffen. Deze immuuncellen zijn van groot belang voor de afweer omdat ze zorgen voor lange en efficiënte bescherming.
Doel/hypothese: Beantwoorden van de vraag welke factoren een rol spelen bij reactie tegen lichaamseigen eiwitten.
Opzet van onderzoek: Dieren zullen één, twee of drie keer geïmmuniseerd worden met een deel van een lichaamseigen eiwit (VEGF-trunc.) of met een lichaamsvreemd eiwit (ovalbumine). Hierna worden de dieren opgeofferd en zal de titer bepaald worden, en de verschillende celtypes die een rol spelen (B en T cellen) zullen gekarakteriseerd worden. Hiernaast willen de onderzoekers op dezelfde wijze Ldn_OVA muizen immuniseren, dit zijn muizen die ovalbumine tot expressie brengen in hun celkernen. Voor deze muizen is ovalbumine dus een lichaamseigen eiwit. Het vergelijken van de responsen op de verschillende eiwitten zal inzicht geven in de verschillende celtypen die hierbij een rol spelen.

Titel studie: Evaluatie van lange termijn effecten van een eenmalige intra-artculaire kniebloeding bij hemofilie A muizen DEC nummer: 2010.II.11.205

Evaluatie of hemofilie A muizen en de gekozen opzet kan worden gebruikt als model om in de toekomst lange termijn effecten van bloed-geïnduceerde gewrichtsschade te kunnen evalueren

Achtergrond: Hemofilie A en B zijn erfelijke stollingsziekten veroorzaakt door een tekort aan een bloedstollingsfactor. Bij hemofilie patiënten stolt het bloed hierdoor slecht. Bloedingen treden spontaan en na trauma op in met name de gewrichten. Dit leidt tot gewrichtsontsteking en blijvende gewrichtsschade. De onderzoekers weten niet hoe de bloedstolling en ontstekingsreactie in het gewricht van hemofilie patiënten precies verlopen. Bij hemofilie A muizen onderzoeken ze nu al wat er met de bloedstolling en ontsteking gebeurt in het kniegewricht op de korte termijn. De onderzoekers

willen bekijken of deze opzet ook bruikbaar is voor de evaluatie van wat er met de bloedstolling en ontsteking gebeurt op de lange termijn.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is om te onderzoeken of deze muizen en de gekozen opzet ook bruikbaar zijn om in de toekomst lange termijn effecten van bloed-geïnduceerde gewrichtsschade te kunnen onderzoeken. Daarvoor moeten de onderzoekers weten wat er op de lange termijn gebeurt na een kniebloeding in deze muizen.

Opzet van onderzoek: Om dit te kunnen onderzoeken willen de onderzoekers het verloop van de bloeding in het gewricht van hemofilie A muizen analyseren. Op dag 0 wordt er in de rechter knie een bloeding opgewekt middels een naaldenprik. De naaldenprik zal plaatsvinden onder algehele verdoving en met pijnstilling. Op dag 1, dag 7 en dag 14 worden er dieren opgeofferd. De kniegewrichten worden geanalyseerd om het beloop van de bloeding te kunnen volgen. De onderzoekers gebruiken hemofilie A muizen, omdat deze lijken op hemofilie A patiënten, omdat laboratoriumonderzoeken geen goed beeld geven van de werkelijke situatie en het onderzoek voor hemofilie patiënten zelf te belastend en te gevaarlijk is.

Titel studie: Effect of IL-33 and ST2 on perfusion recovery

DEC nummer: 2010.II.11.206

Het effect van IL-33 en ST2 op de groei van vaten

Achtergrond: Collaterale vaatgroei (arteriogenese) is een natuurlijk proces dat de functie van organen kan behouden wanneer de normale bloed toevoer wordt geblokkeerd door een verstopping. Het stimuleren van vaatgroei kan een manier zijn 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. IL-33 is een factor die vaatgroei zou kunnen bevorderen. De verzoek is nu onderzoek te doen naar de rol van IL-33 en de receptor ST2 die in het bloed IL-33 kan wegvangen om uit te vinden of de onderzoekers een interventie kunnen ontwikkelen om vaatgroei te bevorderen.

Doel/hypothese: Onderzoeken wat voor effect IL-33 en sST2 hebben op de groei van vaten nadat de beenslagader is afgebonden.

Opzet van onderzoek: Het groeien van bloedvaten is een ingewikkeld proces waarbij veel, nog onbekende, factoren een rol spelen. Doel van deze studie is onderzoeken of een van deze, namelijk IL-33, 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 muizen zullen IL-33 toegediend krijgen nadat ze een afsluiting van de beenslagader hebben ondergaan. Het groeien van de bloedvaten zal hierdoor extra gestimuleerd worden. Op verschillende tijdstippen na afsluiting zal in het weefsel gezocht worden naar factoren die de groei in bloedvaten kunnen verklaren.

Titel studie: Heat shock protein specific regulatory T cells: role of IL-10

DEC nummer: 2010.II.11.207

De rol van regulatoire T cellen in reumatoïde artritis

Achtergrond: "Heat shock" eiwitten spelen een belangrijke rol in reuma. In deze studie worden afweercellen (regulatoire T cellen) onderzocht die deze eiwitten herkennen. Wanneer deze afweercellen de heat shock eiwitten zien, helpen zij de ziekte onder controle te krijgen in een bepaald 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 afweercellen in reumapatiënten (in dit geval muizen) de ziekte vermindert.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers vaccineren muizen met heat shock eiwitten zodat het immuunsysteem ze leert herkennen. Vervolgens isoleren ze de regulatoire T cellen en spuiten deze cellen in bij zieke muizen die reuma hebben. Op deze manier kunnen de onderzoekers de cellen volgen en bestuderen.

Titel studie: Fok apE/eNOS double knockout, 04-188

DEC nummer: 2010.II.11.208

Het betreft hier een fok van een bepaalde type muis. De muizen missen het apoE- en het eNOS-gen waardoor respectievelijk het cholesterolmetabolisme gestoord is en ze een hoge bloeddruk en endotheeldysfunctie hebben. Onder invloed van een atherogene dieet ontwikkelen ze in betrekkelijk korte tijd atherosclerotische plaques, zelfs in de abdominale aorta, waar MRI-technisch eenvoudiger te meten is dan de aortaboog vanwege bewegingsartefacten. Ook zijn de atherosclerotische plaques vele malen groter dan bij een ApoE knockout. Ook ontwikkelen deze dubbel knockout muizen soms een abdominaal aneurysma in de aorta.

Titel studie: Comparision of in vivo half life of IgG and IgA therapeutic antibodies

DEC nummer: 2009.II.08.079

Werkingsmechanismes van antitumor antistoffen

Achtergrond: 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 van het IgG isotype, omdat deze het gemakkelijkst te maken is en deze het meest stabiel is in bloed.

Echter, onderzoek 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 wordt eerst onderzocht hoe lang IgA in de circulatie van de muis blijft voor een optimale dosering in de toekomst. Daarnaast zullen de onderzoekers controleren of de muis een immuunrespons ontwikkelt tegen de humaan IgA antistof.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers gaan verschillende type IgA en IgG antistoffen aan muizen toedienen. Na verschillende tijdstippen gaan zij bloed afnemen om de concentratie van antistof in de bloed te bepalen met behulp van ELISA methode.



Vergadering 8 december 2010

Titel studie: Effectiviteit van Integrase remmer in FIV geïnfecteerde kat
DEC nummer: 2010.II.12.209

De mogelijkheid van een antivirale behandeling van katten met een FIV infectie

Achtergrond: Het Feline Immunodeficientievirus (FIV) kan bij de kat een verminderde afweer veroorzaken waardoor ernstige ziekteverschijnselen ontstaan ten gevolge van allerlei infecties. De FIV infectie vertoont duidelijke overeenkomsten met de HIV infectie bij de mens. Voor de behandeling van HIV patiënten zijn diverse middelen beschikbaar. Voor behandeling van de kat is dit nog niet het geval. De beschikbaarheid van een effectief antiviraal middel voor de kat kan de levensduur en de kwaliteit van leven van een FIV geïnfecteerde kat verbeteren.

Doel/hypothese: In het laboratorium, in celcultuur, is de werkzaamheid van het te onderzoeken antivirale middel aangetoond. Het doel van deze studie is om de werkzaamheid en veiligheid van het antivirale middel ook te bevestigen indien toegediend aan de kat. Deze studie is een voorwaarde voordat het middel toegepast kan worden in de praktijk.

Opzet van onderzoek: Voor dit onderzoek dienen katten te worden geïnfecteerd met het FIV virus. Deze infectie geeft in de beginfase geen klinisch waarneembare verschijnselen. Vervolgens worden katten behandeld met enkele verschillende doseringen van het antivirale middel en een groep met een placebo. Van de katten wordt een aantal keren bloed afgenomen om na te gaan of de hoeveelheid virus bij de behandelde katten beduidend lager is dan bij de placebo behandelde groep. Deze studie is een voorwaarde voor het uiteindelijk kunnen toepassen van het middel in de praktijk.



Kattenverblijf

Titel studie: Feasibility, efficacy and safety study of in situ tissue engineered aortic heart valve in rats DEC nummer: 2010.II.12.210

Ontwikkeling van een nieuwe aortaklep prothese.

Achtergrond: Aortaklep afwijkingen, komen steeds vaker voor. Meestal moet de zieke klep worden vervangen. De bestaande klepprothesen zijn levensreddend maar verre van ideaal. De kunstklep gaat lang mee maar de patiënt moet levenslang bloedverdunders slikken met risico op soms levensbedreigende bloedingen. De bioprothesen hebben een beperkte levensduur waardoor een reoperatie na enige jaren nodig is. Daarnaast is de levensduur van patiënten na klepvervanging verkort, wat toegeschreven wordt aan niet optimaal functioneren van de huidige prothesen. "In situ tissue engineering", het maken van levende, lichaamseigen kleppen uit cellen van de patiënt lijkt een veelbelovende weg.

Doel/hypothese: Een mal in de vorm van een hartklep implanteren. Deze mal is van materiaal gemaakt dat sterk genoeg is om als klep te functioneren en bovendien in staat is (stam)cellen aan te trekken en te laten hechten. Als deze cellen zich hebben gehecht, gaan ze het weefsel produceren dat noodzakelijk is voor goed klepweefsel. Als het klepweefsel sterk genoeg is, zal de mal worden afgebroken.

Opzet van onderzoek: Samen met de TU in Eindhoven wordt er een mal ontwikkeld die kan functioneren als een klep, cellen kan binden en kan degraderen. Deze mal moet niet worden afgestoten door het lichaam. Daarom wordt eerst onderzoek verricht naar de afweerreactie van een dier op de mal. Later wordt de klep geïmplanterd in kleine en grote dieren (rat/schaap) om zo de functie van de nieuwe klep te kunnen beoordelen. Na een pilotfase wordt gekeken naar de korte en lange termijn overleving. De functie wordt beoordeeld met echoscopie. De studie start met een beperkt aantal dieren. Het is nodig om als tussen stap de klep in de dieren te testen voordat de klep in mensen wordt getest om zo de optimale klep te ontwikkelen.

Titel studie: Mechanisms of B cell depletion by CD20 antibodies DEC nummer: 2010.II.12.211

Mechanismes van B cel depletie door CD20 antistoffen

Achtergrond: Antistoftherapie is een nieuwe behandelingsmethode voor patiënten met kanker, infectieziektes en auto-immuunziekten. De onderzoekers bestuderen de werkingsmechanismen van antistoffen om zo therapieën te kunnen verbeteren. Met behulp van antistoffen kunnen in auto-immuunziekten, zoals reuma of artritis, B lymfocyten, een soort immuuncellen, worden verwijderd uit het lichaam. Deze antistoffen herkennen het CD20 molecuul op B cellen en zijn daarom erg specifiek. Het is dus duidelijk dat de antistof bindt aan de B cel en dat het verwijderen van B cellen gunstig is voor patiënten, maar hoe de B cel precies wordt verwijderd door de antistof is nog niet duidelijk en dat willen onderzoekers nu bekijken.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is het bestuderen van de werkingsmechanismen van CD20 antistoffen tegen auto-immuunziekten. Door deze kennis hopen de onderzoekers aanwijzingen te krijgen hoe in de toekomst therapieën efficiënter kunnen worden.

Opzet van onderzoek: CD20 antistoffen zullen worden gebruikt in een muismodel voor B cel depletie. In wildtype muizen worden B cellen efficiënt gedepleteerd door CD20 antistoffen. De onderzoekers gaan de efficiency van de depletie testen in verschillende genetisch gemodificeerde muizenstammen, die belangrijke immuunmoleculen missen. Dit zal veel informatie geven over de rol van deze moleculen. Mogelijk krijgen de onderzoekers meer inzicht in hoe CD20 antistoffen werken in patiënten.

Titel studie: Analyse van exosoom secretie door “antigen-experienced” en naieve T cellen na activatie

DEC nummer: 2010.II.12.212

Analyse van intercellulaire communicatie via blaasjes tussen twee type afweercellen

Achtergrond: Voor een goed gereguleerde afweerreactie is communicatie tussen 2 verschillende typen afweercellen, zogenaamde dendritische cellen en T cellen, essentieel. Deze communicatie vindt o.a. plaats via exosomen (kleine uitgescheiden blaasjes). De status van een cel is belangrijk voor de hoeveelheid en de samenstelling van de exosomen die worden uitgescheiden.

Doel/hypothese: Deze studie richt zich op het ophelderen van de rol van T cel exosomen in het sturen van de afweerreactie. De resultaten zullen leiden tot een beter inzicht in de communicatie tussen afweercellen en kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe therapieën.

Opzet van onderzoek: Met behulp van in vitro modelsystemen zal de exosoom secretie door verschillende typen T cellen na activatie met elkaar worden vergeleken. De aangevraagde muizen zullen als donor voor T cellen en dendritische cellen dienen die gebruikt worden in de in vitro testsystemen.

Titel studie: Is het nasaal mucosaal immuun systeem identiek aan het oraal mucosaal immuun systeem?

DEC nummer: 2010.II.12.213 (was 2010.II.03.051)

Achtergrond: Via de neus en de darmen komen we dagelijks met vele invloeden van buitenaf in aanraking, zowel schadelijke (infecties) als onschadelijke (bijv. pollen of voeding). In deze gebieden is het belangrijk dat het immuunsysteem op deze plekken ons beschermt tegen schadelijke invloeden maar niet tegen ongevaarlijke. Voor het immuunsysteem in de darm is het bekend dat vitamine A en specifieke cellen een belangrijke rol spelen in de bescherming tegen schadelijke invloeden. Van het immuunsysteem van de neus is niet veel bekend als het gaat om een beschermende functie. Kennis van dit specifieke deel kan helpen bij de ontwikkeling van speciale vaccins in de toekomst.

Doel/hypothese: Het in kaart brengen van de rol van vitamine A en de specifieke cellen in het immuunsysteem in de neus en die vergelijken met de functie van het immuunsysteem van de darm. Deze immuunsystemen lijken een zelfde functie te hebben, maar over de opbouw is weinig bekend.

Opzet van onderzoek: 1. Welke cellen spelen een rol in de beschermende functie van het immuunsysteem van de neus? Door specifieke cellen te verwijderen uit de muizen kunnen de onderzoekers nagaan of deze cellen noodzakelijk zijn voor de bescherming tegen schadelijke invloeden. 2. De rol van vitamine A kan worden onderzocht door de muizen op een vitamine A dieet te zetten en daarna te kijken of de dieren nog beschermd zijn tegen schadelijke invloeden.

Titel studie: Zorgt activatie van de aangeboren afweer voor een T-cel afhankelijke virus verwijdering, zonder het veroorzaken van pathologie?

DEC nummer: 2010.II.12.214

Kunnen de onderzoekers door locale activatie van de afweer met de stof poly(I:C) ziekte verminderen na een luchtweginfectie en welke afweercellen zijn hierbij betrokken?

Achtergrond: Respiratory syncytial virus (RSV) veroorzaakt ernstige luchtweginfecties in baby's. Het virus onderdrukt een bepaalde tak van de aangeboren afweer waardoor het moeilijk opgeruimd kan worden. De onderzoekers gebruiken een muisvariant van RSV, genaamd pneumonia virus of mice (PVM), dat de afweer in muizen op een zelfde manier onderdrukt als RSV doet in mensen. De onderzoekers willen in geïnfecteerde muizen de onderdrukte afweer activeren d.m.v.

een stof (poly(I:C)) en onderzoeken of deze muizen daardoor een verminderd ziektebeeld hebben. Ze willen verder in detail gaan kijken hoe activering van de aangeboren afweer tijdens een PVM infectie leidt tot opruimen van PVM en welke afweercellen hierbij betrokken zijn.

Doel/hypothese: Het vermoeden is dat activering van de aangeboren afweer zorgt voor een verminderd ziektebeeld na PVM infectie in muizen. Bovendien denken de onderzoekers dat een bepaalde tak van de afweer, de zogenaamde T cellen, cruciaal zijn voor uiteindelijke verwijdering van het virus.

Opzet van onderzoek: Om de aangeboren afweer te activeren, geven de onderzoekers met PVM geïnfecteerde muizen het stofje poly(I:C) via de neus. Eerst wordt bepaald hoeveel van deze stof moet worden toegediend voor het verkrijgen van het gewenste effect, namelijk een verminderd ziektebeeld en een betere opruiming van het virus door de afweer. Vervolgens gaan de onderzoekers poly(I:C) aan muizen geven waarbij de T cellen wel of niet verwijderd zijn. Daarna wordt bekeken of de muizen meer of minder ziek worden en meer of minder virus hebben in afwezigheid van deze T cellen. Op deze manier kunnen de onderzoekers de rol van T cellen bestuderen.

Titel studie: Zijn CD8 T cellen belangrijk voor het voorkomen van een PVM herinfectie?

DEC nummer: 2010.II.12.215

Speelt de T cel, een cel die deel uitmaakt van de afweer, een belangrijke rol in het voorkomen van herinfecties in de luchtwegen?

Achtergrond: Respiratoir syncytial virus (RSV) veroorzaakt ernstige luchtweginfecties in baby's en op het moment is er geen vaccin beschikbaar. Om onderzoek naar RSV te doen gebruiken de onderzoekers een muisvariant van het virus, genaamd pneumonia virus of mice (PVM). In een voorgaand onderzoek hebben de onderzoekers gezien dat muizen niet 2x geïnfecteerd kunnen worden met PVM. Dit betekent dat de afweer geheugen opbouwt nadat ze het virus de eerste keer heeft gezien, waardoor herinfectie niet mogelijk is. In de huidige studie willen de onderzoekers kijken of een bepaalde tak van de afweer, de zogenaamde T cellen, zorgen voor bescherming tegen deze herinfectie.

Doel/hypothese: De onderzoekers denken dat geheugen T cellen bescherming geven tegen een PVM-herinfectie.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers willen muizen infecteren met PVM, waardoor geheugen T cellen ontstaan. Ze willen de rol van deze cellen bestuderen door ze te verwijderen tijdens een herinfectie. Als de muizen nu wel geïnfecteerd kunnen worden, betekent dat deze T cellen noodzakelijk zijn voor bescherming. Om meer bewijs te krijgen, willen ze ook geheugen T cellen verplaatsen naar een nieuwe ongeïnfecteerde muis en kijken of deze muis nu ook beschermd is tegen een PVM infectie.

Titel studie: Activiteit van NK cellen in muizen met verlaagde MHC I expressie

DEC nummer: 2010.II.12.216

Hebben muizen zonder het zogenaamde 'immunoproteasoom' defecten in de afweer?

Achtergrond: Een bepaald celtype dat deel uitmaakt van de afweer, de natural killer (NK) cellen, wordt pas functioneel bij aanwezigheid van een eiwit genaamd MHC-I. Als dit eiwit, het MHC-I, ontbreekt op een cel, dan zijn de NK cellen verminderd actief en dus minder goed in het opruimen van infecties. Uit recentelijk onderzoek is gebleken dat muizen zonder het zogenaamde immunoproteasoom (een eiwit verantwoordelijk voor afbraak van eiwitten in de cel), minder MHC-I hebben.

Doel/hypothese: De onderzoekers denken dat muizen zonder deze immunoproteasomen, een verminderde MHC-I hebben en dus minder actieve NK cellen hebben.

Opzet van onderzoek: Er zijn verschillende testen bekend om te bepalen of NK cellen minder actief zijn. De onderzoekers willen kijken of de NK cellen uit een immunosubunit deficiënte muis minder goed geactiveerd kunnen worden.

Bovendien willen ze de NK cellen uit een immunosubunit deficiënte muis naar een normale muis plaatsen en kijken of ze dan wel weer geactiveerd kunnen worden. Tot slot willen ze kijken of de immunosubunit deficiënte muizen minder goed om kunnen gaan met infecties.

Titel studie: Therapeutic effect of Keratinocyte Growth Factor (KGF) on arthritis development? DEC nummer: 2010.II.12.217

Het voorkomen of onderdrukken van ontstekingsziekten via behandeling met "heat shock" eiwitten (HSPs).

Achtergrond: HSP-eiwitten spelen een belangrijke rol in reuma en kunnen experimenteel opgewekte artritis in muizen onderdrukken.

Doel/hypothese: Het mechanisme waardoor HSP-eiwitten artritis kunnen onderdrukken, zal bestudeerd worden. Onderzocht wordt of 1. afweercellen die deze zelfHSP-eiwitten herkennen in de muis aanwezig zijn, 2. wat hun aantal en kenmerken zijn, 3. of de onderzoekers hun aantal in vivo kunnen moduleren en 4. wat het effect daarvan is op artritis.

Opzet van onderzoek: 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 ze 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) en kijken ze wat het effect daarvan is op experimenteel opgewekte artritis (4).

Titel studie: Training muis myocard infarct model DEC nummer: 2010.II.12.218 (was 2010.II.03.040)

Training muis myocardinfarct model

Achtergrond/leerdoel/doelgroep: Gezien de hoge incidentie van hartfalen in de westerse wereld, vaak ten gevolge van een hartinfarct, en de beperkte behandelingsmogelijkheden is het belangrijk dat onderzoek plaats vindt naar nieuwe therapieën. Het gebruik van het muis myocard infarct model heeft een grote rol in verschillende projecten die trachten te begrijpen wat er gebeurt na een myocard infarct. Wanneer men het proces beter begrijpt, kan daaruit voor de patiënt een betere genezing gedestilleerd worden. Doel is om beginnende onderzoekers op te leiden, zodat zij zelfstandig het muis myocardinfarct kunnen toepassen in hun onderzoek.

Opzet van onderzoek: Onder begeleiding aanleren van de micro-chirurgische operatie om een myocard infarct te induceren in een levende muis. Deze muis kan, indien de operator voldoende vaardigheid heeft, maximaal 7 dagen worden vervolgd om zo de kwaliteit van de operatie (sterfte als indicator) te monitoren. In eerste instantie zal de muis direct worden gedood na afloop van de operatie, als deze nog onder narcose is.

Andere vergunninghouders

GENMAB

Titel studie: Onderzoek van effecten van antistoffen op het immuunsysteem

DEC nummer: 2010.II.04.089

Onderzoek naar de effecten van antistoffen voor kankerbehandeling op cellen van het immuunsysteem

Achtergrond: Genmab ontwikkelt humane antistoffen die binden aan kankercellen en die deze kunnen uitschakelen door na binding cellen van het afweer systeem van de patiënt te activeren. Voorafgaand aan klinische evaluatie worden de antistoffen in muismodellen geëvalueerd.

Doel/hypothese: In kaart brengen van de verschillen tussen afweercellen van mens en muis m.b.t. de interactie met humane antistoffen.

Opzet van onderzoek: Hiervoor worden immuuncellen geïsoleerd uit muizen waarmee in vitro onderzocht wordt met welke effectiviteit ze geactiveerd worden door de verschillende subklassen van humane antistoffen.

Curax

Titel studie: Het effect van AQX-1125 op de luchtwegen van ovalbumine gesensitiseerde en gechallengeerde ratten

DEC nummer: 2010.II.11.194

De invloed van AQX-1125 op het samentrekken en ontspannen van de luchtpijp van de rat

Achtergrond: Bij astma is er sprake van een chronische ontsteking van de luchtwegen, hierdoor is er een verhoogd aantal vrij radicalen aanwezig wat veel luchtwegschade veroorzaakt. Voor patiënten met astma betekent het dat er kortademigheid optreedt en een verslechterde gasuitwisseling, welke ernstige invaliditeit tot gevolg kan hebben. Het allergische rattenmodel heeft veel overeenkomsten met de humane situatie voor allergische astma. Mogelijk dat behandeling met AQX-1125 (anti-oxidant) tot verbeterde luchtwegfunctie in allergische ratten leidt, waardoor nieuwe inzichten in behandeling van mechanismen betrokken bij astma mogelijk kunnen leiden tot betere therapieën hiertegen.

Doel/hypothese: Mogelijk dat behandeling met AQX-1125 een verbeterde luchtwegfunctie geeft, door wegvangen van radicalen ontstaat geen/minder luchtwegschade.

Opzet van onderzoek: Ratten worden behandeld met AQX-1125 (anti-oxidant), door zo mogelijk de luchtwegfunctie van allergische ratten te verbeteren. De ratten worden eerst allergisch gemaakt met ovalbumine (kippenewit), dit geeft een lichte benauwdheid, waardoor deze ratten ook sneller en heftiger reageren op irriterende stoffen, door het vernauwen van de luchtwegen. De vroege en late astmatische reactie wordt gemeten. Na isolatie van de luchtpijp wordt de trekkracht hiervan gemeten in het orgaanbad. Dit is een model voor allergische astma.

Kamer III

Anesthesie, Endocrinologie & Voortplanting, Epidemiologie, Experimentele oncologie, GDL- bedrijfsvoering, Heelkunde, Orthopedie, IRAS, Voeding, Onderwijsaanvragen Diergeneeskunde

Vergadering 20 januari 2010

Titel studie: Ovulatieperiode bepaling bij de teef

DEC nummer: 2008.III.02.017

Bepaling van de periode waarin de eisprong van de teef valt

Achtergrond: Het correct bepalen van de eisprong van de teef kan het meest betrouwbaar en het meest praktisch via de bepaling van de progesteronconcentratie in het bloed. De kennis van de periode van de eisprong is daarom voor de teef van groot belang bij het verkrijgen van een gewenste dracht. Daarnaast is deze kennis van de cyclusfase van belang doordat ziektes en onderzoek naar deze ziektes, zoals suikerziekte, vaak voorkomen in een bepaalde fase. Daarnaast beïnvloeden sommige medicijnen de lengte van de periode van de ene loopsheid tot de volgende.

Doel/hypothese: Kennis hebben van de ovulatieperiode en daarmee van de cyclusfase van de teven die voor voortplantingsonderzoek en -onderwijs en voor onderzoek waarbij de cyclusfase van belang is, worden gebruikt.

Opzet van onderzoek: Driemaal per week tot het moment van eisprong 2 ml bloed afnemen als de teven loops zijn.

Titel studie: Influence of acute post surgical pain on the nociceptive processing of an acute noxious stimulus as recorded by cortical derived somatosensory evoked potentials

DEC nummer: 2010.III.01.001

Invloed van bestaande postoperatieve pijn op de verwerking van pijnprikkels gemeten middels hersenactiviteit

Achtergrond: Uit vrees voor bijwerkingen wordt bij dieren nog steeds soms pijnbestrijding onthouden, of te voorzichtig en te kort ingezet. Er is op dit moment geen objectief en specifiek meetinstrument voor het meten van pijn bij dieren beschikbaar, waardoor het vaststellen van de effectieve dosering van nieuwe en al bestaande pijnmedicatie noodgedwongen op met name subjectieve gedragsscores plaatsvindt. Zeker bij prooidieren veranderen deze pas in een laat stadium. Een veelbelovende kandidaat voor een objectief en gevoeliger meetinstrument is de analyse van hersengolfactiviteit, die een afspiegeling geeft van de signaalverwerking tijdens een pijnlijke prikkel en daarmee ook de hoeveelheid pijn.

Doel/hypothese: Onder postoperatieve pijncondities zal de verwerking van pijnprikkels zoals gemeten met hersengolfactiviteit aanvankelijk sneller en versterkt optreden. Hersengolfpatronen, specifiek voor pijn en pijnvervaring, worden hierdoor uitgelicht en kunnen beter herkend worden, voor de ontwikkeling en evaluatie van dit meetinstrument. De postoperatieve pijnbehandeling bij dieren verbetert hiermee sterk.

Opzet van onderzoek: Bij volwassen vrij bewegende ratten wordt op enkele tijdstippen voor en na een onder anesthesie aangebrachte gecontroleerde en gestandaardiseerde kleine huidsnede in de staart, de hersengolven rond de toediening van kleine elektrische pulsjes op de staartbasis vastgelegd en onderling vergeleken, om patronen specifiek voor pijn te identificeren en de verhoogde gevoeligheid van de zenuwbanen voor pijn in de tijd te karakteriseren.

Titel studie: The effect of concentrate on the digestibility of haylage and the evaluation of four digestibility markers in ponies in diets with different roughage: concentrate ratios
DEC nummer: 2010.III.01.002

Het effect van krachtvoer op verteerbaarheid van voordroogkuil en evaluatie van vier verteerbaarheidsmakers in pony's in rantsoenen met verschillende ruw- en krachtvoerhoudingen

Achtergrond: Het huidige energie- en eiwitwaarderingsstelsel voor paardenvoeders in Nederland dat vooral gebaseerd is op gegevens uit literatuur en afgeleide formules van metingen in gecastreerde runderen. Doel is om dit stelsel met paardspecifieke informatie te actualiseren. Tevens wordt bekeken of een inschatting van de verteerbaarheidcoëfficiënten met behulp van markers in plaats van volledige 24-uurs verzameling van de mest betrouwbaar is wanneer gebruik wordt gemaakt van rantsoenen met verschillende ruw- en krachtvoerhoudingen.

Doel/hypothese: Het bepalen van de verteerbaarheidcoëfficiënten van ruwvoerders (voordroogkuil) in combinatie met krachtvoer die gevoerd worden aan paardachtigen in het kader van de actualisering van het energie- en eiwitwaarderingsstelsel voor paardachtigen in Nederland. Evaluatie en validatie van een markermeetmethode om de verteerbaarheid van rantsoenen, bestaande uit verschillende componenten, te bepalen.

Opzet van onderzoek: De pony's krijgen gedurende 4 periodes van 24 dagen 4 rantsoenen gevoerd met verschillende krachtvoer-ruwvoerhoudingen. Er wordt mest verzameld om de verteerbaarheidcoëfficiënt in paarden te kunnen schatten. Daarnaast worden markers toegevoegd aan het rantsoen om de betrouwbaarheid van de markermethode te evalueren en de markermethode te valideren. Dergelijke verteringsproeven en validatie van markers dienen bij intacte dieren te worden uitgevoerd.

Titel studie: Unravelling the equine interzone and its potential use for cartilage tissue engineering
DEC nummer: 2010.III.01.003

Potentie van kraakbeen precursor cellen voor het maken van nieuw kraakbeen in paarden

Achtergrond: Kraakbeenherstel is een groot probleem in de humane en veterinaire gezondheidszorg. Veel onderzoek richt zich op het creëren van nieuw kraakbeen. Deze studie onderzoekt of zogenaamde kraakbeen precursor cellen geschikt zijn om nieuw kraakbeen te maken.

Doel/hypothese: In eerste instantie moeten de zogenaamde kraakbeen precursor cellen geïsoleerd worden uit het juiste ontwikkelingsstadium van de paarden foetus. Vervolgens wordt onderzocht waarom deze cellen anders zijn dan andere cellen en hoe ze levend en vermenigvuldigd kunnen worden.

Opzet van onderzoek: Kraakbeen schade is een groot probleem voor het paard. Deze studie beoogt om de zogenaamde kraakbeen voorloper precursor cellen te isoleren en op te werken voor kraakbeen reparatie in het paard. Deze cellen kunnen alleen uit foetussen geïsoleerd worden waardoor merries noodzakelijk zijn voor de studie.

Titel studie: Maturation and interaction of equine gametes, early equine embryonic development and establishment of pregnancy
DEC nummer: 2007.III.02.036

Het ontstaan en de ontwikkeling van de dracht bij het paard

Achtergrond: 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. Echter, de resultaten zijn teleurstellend.

Doel/hypothese: Verbeterde resultaten van moderne voortplantingstechnieken kunnen worden behaald indien er inzicht wordt verkregen in de interactie tussen gameten en in mechanismen die aan de embryonale ontwikkeling ten grondslag liggen.

Opzet van onderzoek: Voor het onderzoek worden zoveel mogelijk in vitro technieken toegepast nadat materiaal via het slachthuis is verkregen (onderdelen van het mannelijk en vrouwelijk geslachtsapparaat). Echter, het onderzoek is niet volledig in vitro uit te voeren, daarom worden de paarden ingezet om in vivo situaties te kunnen ontwikkelen en te onderzoeken. Hierbij wordt zoveel mogelijk gebruik gemaakt van gangbare technieken toegepast in de fokkerij (bijv. kunstmatige inseminatie en embryospoeling) welke weinig belastend zijn voor het dier.

Titel studie: Preventing recurrence of colorectal liver metastases following liver surgery by hypoxia-activated pro-drugs

DEC nummer: 2010.III.01.004 was: 2008.III.02.018/v1

Het voorkomen van versnelde hergroei van lever uitzaaiingen van dikkedarmkanker na hitte geïnduceerde tumor doding door medicijnen die alleen actief zijn in zuurstof arm weefsel.

Achtergrond: 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, specifiek in de extreem zuurstofarme dode rand die veroorzaakt is door de RFA behandeling. Aangetoond is dat het ontbreken van zuurstof kankercellen aanzet tot extra verspreiding en meer resistentie tegen de gebruikelijke chemo- of radiotherapie. Er zijn echter medicijnen, de zogenaamde hypoxie geactiveerde pro-drugs, die alleen actief zijn in zuurstof arm weefsel, en niet schadelijk zijn in weefsel met normale zuurstof spanning.

Doel/hypothese: Onze hypothese is dat de versnelde terugkeer van de tumorgroei, in het zuurstofarme dode leverweefsel gecreëerd door de RFA behandeling, kan worden tegen gegaan door middel van medicijnen die selectief actief zijn in zuurstofarm weefsel.

Opzet van onderzoek: In een muizenmodel is gebleken dat tumor die rondom het door de RFA gedode (en dus zuurstof arme) weefsel ligt, agressiever is en sneller uitgroeit. Speciale medicijnen die alleen actief zijn in zuurstof arm weefsel zouden deze versnelde uitgroei kunnen remmen. Gebleken is dat deze medicijnen al goede resultaten bieden bij sommige kankerpatiënten. Echter, er is nog niet aangetoond wat het effect is leveruitzaaiingen en bij de extreem lage zuurstof spanning na een RFA behandeling. In eerdere onderzoeken is aangetoond dat deze medicijnen op afzonderlijke kankercellen een cel toxisch effect hebben, de vervolgstap is om dit op levende dieren te testen (daar er veel processen een rol spelen).

Titel studie: Het bestuderen van de mogelijkheid om borstontwikkeling te bestuderen in de tijd door het plaatsen van een imaging window. Pilot.

DEC nummer: 2010.III.01.005

Gebruik van een glazen raampje om de borstklierontwikkeling van de muis te volgen in de tijd.

Achtergrond: Het raampje wordt al gebruikt om borstkanker te bestuderen in de tijd, maar het is nog onbekend of ook normale borstklierontwikkeling gevolgd kan worden met behulp van dit raampje.

Doel/hypothese: Het opzetten van een methode om normale borstklierontwikkeling te volgen in de tijd met behulp van een raampje op de borstklier.

Opzet van onderzoek: Het imaging window zal bovenop de borstklier geplaatst worden en er zal bestudeerd worden of het mogelijk is om de epitheelcellen goed te visualiseren in de tijd.

Titel studie: De rol van kandidaat genen tijdens verschillende stadia van de borstontwikkeling en borstkanker bestuderen

DEC nummer: 2010.III.01.006

Het bestuderen van normale borstklierontwikkeling in de muis

Achtergrond: Processen die een grote rol spelen tijdens normale borstklierontwikkeling spelen ook een grote rol tijdens tumorvorming en -uitzaaiing. Door deze processen te bestuderen tijdens normale borstklierontwikkeling zullen de onderzoekers ook tumorontwikkeling beter begrijpen. Hopelijk zal dit uiteindelijk leiden tot een betere behandeling van kankerpatiënten.

Doel/hypothese: Het ontrafelen van de signaleringscascades die cellulaire processen reguleren die zowel van belang zijn tijdens normale borstklierontwikkeling als tijdens tumor ontwikkeling.

Opzet van onderzoek: De invloed van kandidaatgenen op verschillende fasen van de borstklierontwikkeling zal worden onderzocht.

Titel studie: De rol van kandidaat genen in verschillende contexten; met en zonder E-cadherine

DEC nummer: 2010.III.01.007

Op weg naar een behandeling op maat voor invasieve borstkanker

Achtergrond: Uitzaaiing 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 uitzaaiende 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 tumorsuppressorgen 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: De rol van TIP60 in adipogenese en insuline resistentie

DEC nummer: 2010.III.01.008

De rol van TIP60 in vetcelvorming en insuline gevoeligheid

Achtergrond: De toename in overgewicht en obesitas zorgt ervoor dat wereldwijd het aantal patiënten met ouderdomsdiabetes (Type 2 Diabetes Mellitus) sterk stijgt. Inmiddels is duidelijk dat vetweefsel een zeer centrale regulerende rol speelt en dat verstoring van vetcelfunctie in belangrijke mate ten grondslag ligt aan deze problematiek. Deze onderzoekersgroep heeft onlangs ontdekt dat het TIP60 eiwit een belangrijke rol speelt in gekweekte vetcellen. Door TIP60 te bestuderen in muizen kan vastgesteld worden wat het belang is van deze vetcelfactor in de ontwikkeling van ouderdomssuikerziekte.

Doel/hypothese: Het doel van het onderzoek is het bestuderen van de in vivo rol van TIP60 in insuline resistentie. De hypothese is dat de vorming van vetcellen in TIP60 ko muizen verstoord is, waardoor deze muizen eerder of sterker verschijnselen van ouderdomsdiabetes gaan vertonen.

Opzet van onderzoek: In gekweekte cellen hebben de onderzoekers aangetoond dat TIP60 een belangrijke rol speelt bij de vorming van vetcellen. Om de exacte rol van TIP60 in vivo te bestuderen zijn muismodellen nodig. Dit biedt de onderzoekers ook de mogelijkheid om meer te weten te komen wat het effect is van een hoog vet dieet op vetcelvorming en wat het effect daarvan is op verschillende organen en celtypes.

Titel studie: Het metastasespectrum van invasief lobulair carcinoom bij de muis; ziekteprogressie en behandeling (rockinhibitie)

DEC nummer: 2007.III.06.081A

Op weg naar een behandeling op maat voor invasieve borstkanker

Achtergrond: Uitzaaiing 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 uitzaaiende 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 tumorsuppressorgenen 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: Het metastasespectrum van invasief lobulair carcinoom bij de muis; ziekteprogressie en behandeling (kandidaatgenen)

DEC nummer: 2007.III.06.081B

Op weg naar een behandeling op maat voor invasieve borstkanker

Achtergrond: Uitzaaiing bij borstkanker is een belangrijke doodsoorzaak onder vrouwen. Behandeling beperkt zich momenteel tot palliatieve zorg en symptoombestrijding. Alternatieve behandelmethoden moeten worden ontwikkeld.

Doel/hypothese: Bepaalde genen zijn verantwoordelijk voor specifieke stappen in de uitzaaiing van borstkanker. De onderzoekers hebben dit soort genen gevonden in kankercellen uit de borst. Omdat deze genen in het lab goede resultaten opleveren, willen zij ze nu testen in de muis.

Opzet van onderzoek: Muizen worden getransplanteerd met borsttumorcellen waarin de kwaadaardige genen kunnen remmen met siRNA technologie. Vervolgens zal worden gekeken of remming van het kandidaatgen leidt tot verminderde tumorgroei en uitzaaiing.

Titel studie: Het metastasespectrum van invasief lobulair carcinoom bij de muis; ziekteprogressie en behandeling na verwijderen van primaire tumoren. De pilot.

DEC nummer: 2010.III.01.010

Op weg naar een behandeling op maat voor invasief borstkanker

Achtergrond: Uitzaaiing 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 genereren van een muismodel dat gebruikt kan worden voor studies naar goede interventie therapieën tegen metastasen.

Opzet van onderzoek: Het huidige muismodel moet geoptimaliseerd worden voor het onderzoek naar remmers tegen metastasen. Geïnduceerde primaire tumoren zullen moeten worden verwijderd om interventie strategieën direct te kunnen testen op metastasen.

Titel studie: Mechanismen van voedselallergie: COX metabolisme

DEC nummer: 2010.III.01.011

Mechanismen van voedselallergie: COX metabolisme

Achtergrond: Voedselallergie treedt op bij 5% van de kinderen en bij ongeveer 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.

Prostaglandines vormen een groep van stoffen die reacties van het immuunsysteem beïnvloeden en o.a. geproduceerd worden door cyclooxygenase enzymen (COX). De balans tussen verschillende prostaglandines is hierbij bepalend.

Doel/hypothese: Remming van COX-enzymen d.m.v. diclofenac blijkt in een muizenmodel de allergische reactie tegen pinda te verhogen. De huidige aanvraag is bedoeld om na te gaan of dit effect van diclofenac inderdaad wordt veroorzaakt door remming van het COX-enzym, of dat het een gevolg is van schade aan het maag-darm stelsel. Dit laatste is een bekende bijwerking van het gebruik van diclofenac.

Opzet van onderzoek: Muizen worden behandeld met diclofenac in verschillende concentraties, zoals ook gebruikt in de studie waarin de toename van allergische reacties zijn waargenomen. Aansluitend worden de maag en darm onderzocht op schade. Hiervoor worden weefselcoupes gemaakt, en microscopisch beoordeeld op de aanwezigheid van ontstekingscellen (neutrofielen) en op de aantasting van de slijmlaag (mucus).

Titel studie: Intraveneuze injectie in muizen

DEC nummer: 2009.III.07.057

Achtergrond: In een belangrijk deel van de experimenten van deze onderzoeksgroep wordt intraveneus injecteren toegepast.

Doel/hypothese: Binnen deze vakgroep worden er veel dierexperimenten uitgevoerd, maar er zijn maar weinig personen die ervaring hebben met intraveneus injecteren. Dit onderwijsonderdeel is er opgericht intraveneus injecteren te leren.

Opzet van onderzoek: Intraveneus injecteren in muizen is lastig vanwege de kleine venen en alleen aan te leren door het zelf te doen. Twee soorten muizen worden gebruikt, omdat ze een verschillende moeilijkheidsgraad hebben. De drie naakte muizen per medewerker worden gebruikt om het eerste iv-spuiten aan te leren. De 10 zwarte muizen per medewerker worden gebruikt om de techniek goed onder de knie te krijgen. Met 10 pogingen per muis geeft dit 100 pogingen per medewerker. Dit lijkt het minimaal aantal voor het met zekerheid en met zo min mogelijk ongerief uitvoeren van deze handeling.

Titel studie: Variatie in de concentratie van B-hydroxyboterzuur (BHBZ) in het bloed gedurende de dag bij melkkoeien

DEC nummer: 2010.III.01.011

Achtergrond: Ketose is een ziekte die bij hoogproductieve melkkoeien regelmatig voorkomt en die een negatief effect heeft op de gezondheid en vruchtbaarheid van de koeien. Bij een bepaalde vorm van deze ziekte is er aan de buitenkant van de koeien niets te zien, maar is er wel een verhoogde waarde van de stof BHBZ in het bloed; dit wordt subklinische

ketose genoemd. De diagnose van deze ziekte wordt dan gesteld wanneer de concentratie van deze stof in het bloed boven een bepaalde grenswaarde komt. Het is bekend dat de concentratie van deze stof in het bloed van koeien gedurende de dag kan variëren, maar het is niet bekend hoe groot deze variatie bij onze huidige melkkoeien is.

Doel/hypothese: Meer inzicht krijgen in de variatie van de stof BHBZ in het bloed van melkkoeien, zodat hiermee rekening kan worden gehouden met de interpretatie van bloeduitslagen en het stellen van de diagnose van subklinische ketose bij de dieren.

Opzet van onderzoek: Gedurende 24 uur zal er bij 16 koeien ieder uur een beetje bloed worden afgenomen, waarin de concentratie van de stof BHBZ zal worden bepaald. Voor dit onderzoek worden koeien ingezet die gehuisvest zijn op onderwijsboerderij De Tolakker of in de Universiteitskliniek Landbouwhuisdieren. Omdat dit onderzoek zich richt op de variatie in bloedwaardes bij koeien, kan dit onderzoek niet anders dan met levende koeien worden uitgevoerd.

Titel studie: Fok muizen voor preklinisch model pancreascarcinoom

DEC nummer: 2010.III.01.013

Achtergrond van deze fok: Deze muizen zullen worden gefokt om als een preklinisch model te gebruiken voor het evalueren van behandelstrategieën voor alvleesklier kanker. Deze ziekte is nog steeds een van de meest dodelijke soorten van kanker mede doordat er nog geen effectieve therapie voor is ontwikkeld. De genetische achtergrond van deze dieren komt overeen met die in de humane situatie en recente literatuur heeft laten zien dat dit model ook wat betreft de biologie van de stroma, het lichaamseigen deel van de tumor, de humane situatie nabootst. Deze eigenschappen maken dit model een zeer geschikt model voor het testen van de verschillende therapeutische interventies.

Titel studie: Pinda voedselallergie: Verkrijgen van Pinda-specifiek IgE

DEC nummer: 2008.III.11.109

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. Voor het bepalen van de hoeveelheden pinda specifiek IgE in het serum van muizen is een positief serum nodig als standaard. Doel/hypothese: Doel van deze proef om serum te verkrijgen van Pinda/alum gesensitiseerde muizen.

Opzet van onderzoek: Muizen worden met pinda, gekoppeld aan het adjuvants alum, gesensitiseerd. Hierna wordt bloed van de dieren afgenomen. Het serum van dit bloed kan als IgE standaard gebruikt worden.

Titel studie: Mechanismen en therapie voor voedselallergie: De rol van Neutrofielen, IgG en Immunoglobuline free light chains in pinda-geïnduceerde anaphylaxis

DEC nummer: 2010.III.01.014

Mechanismen en therapie voor voedselallergie:: Mechanismen van anaphylaxis

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 neutrofielen, IgG antilichamen en immunoglobuline free light chains een rol spelen in pinda geïnduceerde anaphylaxis.

Opzet van onderzoek: In deze aanvraag willen de onderzoekers gaan kijken naar de rol van neutrofielen, IgG antilichamen en immunoglobuline free light chains in anaphylaxis. Deze componenten kunnen worden geremd met specifieke antilichamen. Dit wordt onderzocht in een klinisch zeer relevant model voor pinda-geïnduceerde anaphylaxis.

Titel studie: Mechanismen van voedselallergie: De rol van GammeDelta T cellen en NK cellen.
DEC nummer: 2010.III.01.015

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 welk mechanisme zit achter de regulerende rol van Gamma-delta T en NK cellen. Mogelijk dat het molecuul NKG2D hier een rol bij speelt. En is het activeren van Gamma-Delta T cellen een mogelijke nieuwe therapie?

Opzet van onderzoek: In deze aanvraag wordt gekeken welk mechanisme achter de regulerende rol van Gamma-delta T cellen zit. Het molecuul NKG2D zal hiervoor geblokkeerd worden met antilichamen. Ook wil deze aanvraag kijken of het activeren van Gamma-Delta T cellen door polyphenol symptomen van voedselallergie kan verlagen.

Titel studie: T cell receptor gene therapy of cancer
DEC nummer: 2010.III.01.016

Adoptieve T cel immunotherapie voor de behandeling van kanker

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. Dit maakt verbetering van deze therapie noodzakelijk.

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 van onderzoek: 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 klinische setting voor de behandeling van kanker.

Titel studie: The role of lymphotoxin in the development of liver tumors in Rb/p53 deficient mice
DEC nummer: 2010.III.01.017

De rol van cytokines in het ontwikkelen van levertumoren in genetisch gemodificeerde muizen

Achtergrond: Leverkanker is de derde kankergelateerde doodsoorzaak, wereldwijd. Levertumoren treden vaak op bij leverontstekingen, hepatitis. Om de relatie tussen kanker en hepatitis te begrijpen wordt in deze studie cytokines (ontstekingsmediatoren) geblokkeerd tijdens leverontsteking.

Doel/hypothese: Remming van een cytokine receptor zal de ontwikkeling van levertumoren (die ontstaan na leverschade) belemmeren/remmen.

Opzet van onderzoek: Muizen worden geïnjecteerd met de remmer van een cytokine receptor. Vervolgens zal mechanisch een van de leverlobben beschadigd worden (met necrose als gevolg). De schade resulteert in een ontstekingsreactie en levertumoren. Gedurende 8 weken worden de muizen wekelijks geïnjecteerd met de remmer van cytokine receptor en zorgvuldig gevolgd.

Titel studie: Role of transcription factors E2F7 and E2F8 in tumor angiogenesis

DEC nummer: 2008.III.10.106

De rol van de transcriptiefactoren E2F7 en E2F8 bij de vorming van tumorbloedvaten

Achtergrond: Een kwaadaardige tumor heeft, net als gezond weefsel, zuurstof en voedingsstoffen nodig voor zijn groei. Om dit te bewerkstelligen induceert een tumor de groei van nieuwe bloedvaten vanuit de vaten die in het omliggende, gezonde, weefsel aanwezig zijn. Als deze nieuwe vaten gevormd zijn, zullen ze niet alleen de groei van de primaire tumor bevorderen, maar ook de kans op uitzaaiingen in verder gelegen organen (metastaseren) makkelijker maken.

Doel/hypothese: De vorming van tumorbloedvaten (tumor angiogenese), is essentieel voor invasieve groei van de tumor en voor uitzaaiing. Tot op heden is er geen afdoende therapie om de tumor angiogenese te controleren. Het ontrafelen van de moleculaire mechanismen die betrokken zijn bij de angiogenese zal bijdragen aan een beter begrijpen en vervolgens op een juiste manier kunnen ingrijpen in dit proces.

Opzet van onderzoek: Transcriptie factoren spelen een belangrijke rol in de controle van celproliferatie, cel migratie en differentiatie; allemaal processen die nodig zijn om nieuwe bloedvaten te maken. De onderzoekers zullen de rol van deze factoren in de tumor angiogenese bestuderen. Dit zal er toe bijdragen methoden te ontwikkelen die de tumor angiogenese kunnen controleren en kankertherapieën kunnen verbeteren. De zeer gecompliceerde interacties tussen tumorcellen en hun omgeving kunnen in het lab nog niet nagebootst worden (hetgeen het gebruik van proefdieren noodzakelijk maakt).

Titel studie: Pilot studies: lineage tracing of chondrocytes during endochondral bone formation in fracture healing

DEC nummer: 2010.III.01.018

Differentiatie van kraakbeencellen naar bot-vormende cellen

Achtergrond: Orthopeden worden nog steeds uitgedaagd bij de behandeling van gecompliceerde fractuurgenezing en grote bot defecten. Naast de bekende botvormingsprocessen schijnt er een derde proces te zijn waarbij kraakbeen cellen transformeren in botvormende cellen.

Doel/hypothese: Dit niet onderkend proces van botvorming te definiëren en de betrokken signalen te onderzoeken. De informatie over de unieke omgeving die geschikt is voor de transformatie van kraakbeencellen naar botvormende cellen kan gebruikt worden voor baanbrekend strategieën voor botvorming.

Opzet van onderzoek: Een stukje bot wordt verwijderd uit de ellepijp van de muis. De muizen hebben (a) een groen fluorescente eiwit in de kraakbeencellen (zo kan men de cellen onder de microscoop zien en isoleren voor verder onderzoek of (b) een enzym dat de onderzoekers aan kunnen zetten met tamoxifen (zo kan men alle kraakbeencellen en hun afstammelingen volgen).

Titel studie: Effect of glucose in oral rehydration solutions on buffering capacity of oral NaHCO₃

DEC nummer: 2010.III.01.019

Effect van glucose in ORS (oral rehydration solution) op het bufferend vermogen van natrium bicarbonaat bij kalveren

Achtergrond: ORS (oral rehydration solution) wordt bij mens en dier toegepast om de vochtresorptie uit de dunne darm te stimuleren en metabole verzuring tegen te gaan. ORS bevat naast bicarbonaat, glucose en natriumchloride. Natriumbicarbonaat wordt door de darm opgenomen, dissocieert en CO₂ wordt uitgeademd waardoor de metabole acidose wordt gecompenseerd. Glucose uit ORS wordt in de darm actief opgenomen, waarbij cotransport van Na optreedt. Na is een cation dat ook de metabole acidose tegengaat. Het Henderson-Hasselbalch model, dat algemeen wordt gebruikt om het bufferend vermogen van lichaamsvloeistof te meten, houdt vooral rekening met bicarbonaat en niet met de Na resorptie. Doel/hypothese: Het effect van oraal toegediende glucose en Nabicarbonaat op zuur-base evenwicht te vergelijken met het effect van oraal toegediende bicarbonaat toediening op zuur-base evenwicht. Opzet van onderzoek: Wanneer tussen de behandelingen geen verschil wordt gevonden wordt de hypothese verworpen dat sterke kationen zoals Na vooral verantwoordelijk zijn voor het bufferend effect van ORS. In een cross over trial worden 4 kalveren aan twee behandelingen blootgesteld. Kalveren krijgen 2 liter ORS toegediend zonder glucose en 24 uur later ORS met glucose.

Titel studie: Combining endothelial and bone progenitor cells in a hydrogel to form vascularized bone tissue

DEC nummer: 2010.III.01.020

Vervaardiging van grote botconstructen door vaat- en botcellen te combineren in een hydrogel

Achtergrond: De vraag naar geschikt materiaal om (grotere) botdefecten, ontstaan bijvoorbeeld door trauma of tumor-resectie, te herstellen, overstijgt diens beschikbaarheid. Weefseltechnologie maakt het mogelijk om, met behulp van stamcellen, buiten het lichaam (bot)weefsel te kweken, om het daarna weer terug te plaatsen in het lichaam. Hoewel deze methode veelbelovend is, kan momenteel geen groot weefsel gemaakt worden, omdat er geen bloedvaten aanwezig zijn om het weefsel te laten overleven na implantatie. Er zijn goede resultaten behaald met de bot- en vaatstamcellen (MSC en EPC). De onderzoekers hebben met deze (humane) cellen aangetoond ze in het lab in staat zijn inderdaad een primitief vaatnetwerk te vormen.

Doel/hypothese: Door te zorgen voor de aanwezigheid van vaatstructuren in gekweekt botweefsel hopen de onderzoekers in staat te zijn functioneel doorbloed botweefsel in vivo in een muismodel te kunnen vormen. Ze verwachten dat een bepaalde kweektijd in het lab noodzakelijk is voor een succesvolle weefselvorming na implantatie.

Opzet van onderzoek: In een hydrogel kunnen de onderzoekers humane vaat- en botstamcellen combineren. Eerder is aangetoond dat de te gebruiken cellen in staat zijn zowel in vivo als in vitro primitieve vaatstructuren te vormen. Het is echter niet eerder onderzocht hoe lang deze cellen in vitro voorgekweekt dienen te worden om zowel succesvolle vaatvorming als botvorming in vivo te bewerkstelligen. Functionele vaatvorming kan enkel aangetoond worden door aansluiting op het vaatnetwerk van de host (mens of dier) vast te stellen. Hiervoor is het gebruik van kleine proefdieren noodzakelijk, voordat het in een groter proefdier of de mens getest kan worden. Voor dit onderzoek is gekozen voor een muismodel.

Titel studie: Trombocyten bepalingen bij neonatale kalveren t.b.v. het onderzoek naar Neonatale Pancytopenie (bloederkalveren)
DEC nummer: 2010.III.01.021

Achtergrond: Bij het ontstaan van darmkanker speelt het eiwit, Notch1, een belangrijke rol. Door middel van een muis-model kan de rol van Notch1 in de ontstaanswijze en verloop van darmkanker worden nagebootst.

Doel/hypothese: Door middel van fluorescente merkers gekoppeld aan dit Notch eiwit kunnen de abnormale cellen gevolgd worden in hun transitie van darmepitheel cel naar carcinoom en geïsoleerd worden uit muizen (waardoor hun gedrag en gen-expressie profiel in het laboratorium kunnen worden bestudeerd). In dit muismodel is het tevens mogelijk om de activiteit van Notch1 aan-en-uit te zetten waardoor in elk stadium van kanker bepaald kan worden of Notch remming effect heeft op het ziekte verloop.

Opzet van onderzoek: Door gebruik te maken van beeldverwerking technieken kunnen deze kanker processen in levende muizen worden gevolgd. Hierdoor is het mogelijk het effect van anti-kanker middelen die Notch activiteit remmen nauwkeurig te meten in elk stadium van groei. Zulke muismodellen zijn noodzakelijk alvorens begonnen kan worden met klinische toepassing in patiënten.

Titel studie: Het door radiofrequentie ablatie geïnduceerde immuunrespons bij niercelcarcinoom
DEC nummer: 2010.III.02.022

De reactie van de afweer op radiofrequente ablatie (RFA) bij nierkanker

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 tumorgerichte reactie van de afweer kan optreden. Deze afweerreactie zou kunnen worden gebruikt om de behandeling van uitgezaaide nierkanker te verbeteren.

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 combinatie-behandelingsstrategieën ontwikkelen gebruikmakend van de reactie van de afweer op RFA van niertumoren, om zo tot een optimale behandeling van het niercelcarcinoom te komen. Opzet van onderzoek: De reactie van de afweer wordt onderzocht door niertumoren bij muizen te behandelen met RFA gecombineerd met aanvullende immuunstimulatie 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: Therapeutische effecten van pre-/probiotica bij CMA *Onderdrukken CMA d.m.v. orale tolerantie * Mechanisme CMA rol van CPG en regulatoire T. B en NKT cellen bij CMA (pre-probiotica en orale tol.)

DEC nummer: 2010.III.023

Rol van pre- en probiotica in immuunmodulatie in het bijzonder in allergische reacties tegen voedselcomponenten.

Achtergrond: Voedselallergie wordt een steeds grote probleem. De afgelopen jaren is er een koemelkallergie model in de muis opgezet (o.a. caseïne en wei). Naast immunologische parameters meten de onderzoekers ook darmveranderingen (motiliteit/permeabiliteit). Het meten van dit soort darmveranderingen is niet mogelijk in de mens. Er is veel belangstelling voor therapieën om voedselallergie te voorkomen of te behandelen. Er zijn sterke aanwijzingen dat prebiotica (m oedermelkcomponenten, o.a. oligosacchariden (GosFosAos)) en het induceren van orale tolerantie koemelkallergie kan voorkomen (preventie) of de klachten kan verminderen (therapie) Mogelijk dat dit onderzoek kan leiden tot symptoom verlichtende therapieën.

Doel/hypothese: Het ontwikkelen van therapieën gericht op het behandelen voorkomen van koemelkallergie. Onderzoeken van het onderliggende mechanisme; Welke immuuncellen zijn hierbij betrokken?

Opzet van onderzoek: Complexe pathofysiologische veranderingen liggen ten grondslag aan het ontstaan van voedselallergie. Daarom hebben de onderzoekers het intacte dier (muis) nodig. Onderzoek met de mens is o.a. onmogelijk, omdat het nemen van darmbipten ethisch gezien niet kan. Daarbij willen de onderzoekers middels een milt transfer studie mechanistische onderbouwing genereren voor de werking van oligosacchariden. Dit kan niet in mensen. Om het aantal dieren zoveel mogelijk te beperken, plannen ze zoveel mogelijk dieren op 1 dag om het aantal controlegroepen te beperken, en worden er verschillende parameters in hetzelfde dier gemeten.

Titel studie: Preklinische onderzoeken voor ontwikkeling gentherapie bij de ziekte van Hurler
DEC nummer: 2010.III.02.034

Gentherapie bij mucopolysaccharidose type I (Hurler)

Achtergrond: De ziekte van Hurler is een lethaal erfelijke aandoening waarvoor nog geen doeltreffende therapie is ontwikkeld. Voor patiënten die aan deze ziekte lijden, zijn enzym (IDUA) therapie of een stamceltransplantatie de enige behandelingen. Echter, de schade aan hersenen en het skelet blijft bestaan.

Doel/hypothese: D.m.v. genetisch corrigeren van autologe hemopoietische en niet-hemopoietische stamcellen wordt getracht een effectieve afname van de stapelingsproducten te bewerkstelligen, waardoor orgaanfuncties zich herstellen.

Door een hoger IDUA-niveau te verkrijgen zou de therapie beter aanslaan.

Opzet van onderzoek: Voor dit onderzoek worden op verschillende leeftijden van de muizen gentherapie toegepast.

Door autologe Hurler stamcellen genetisch te corrigeren, wordt onderzocht bij welk enzym niveau te symptomen worden bestreden en/of voorkomen. Verder wordt de veiligheid van deze behandeling onderzocht op de lange termijn (1 jaar).

Titel studie: Fok GG 2900
DEC nummer: 2008.III.01.009

Fok van WcrH; Cdh1F; Trp53F muizen

Achtergrond: Borstkanker is de belangrijkste doodsoorzaak onder vrouwen in de westerse wereld. Veel typen borstkanker responderen niet op de huidige conventionele chemotherapeutica en bestralingsregimes. Dit leidt tot een hoge mortaliteit onder patiënten.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen, gebruik makend van genetisch gemodificeerde dieren waarbij borstspecifiek genen worden geïnactiveerd, de bijdrage van verlies van E-cadherine aan borstkanker bestuderen.

Opzet van onderzoek: 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 het muismodel voor ILC te gebruiken voor de ontwikkeling van alternatieve behandelwijzen.

Titel studie: T cel influx in DTH (vervolg op: Bepaling van sensitiserende dosis van allergie inducerende medicijnen)
DEC nummer: 2009.III.09.090

Het effect van T cellen op de inductie van een overgevoeligheidsreactie (vervolg op: Bepaling van sensitiserende dosis van allergie inducerende medicijnen)

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 medicijnontwikkeling 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 van onderzoek: 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 of WT-Galectin-1 versus Stabilized-Galectin-1 in colitis

DEC nummer: 2009.III.02.016

Effect van natuurlijk Galectine versus gestabiliseerd Galectine op het verloop van chronische darmontsteking

Achtergrond: Galectines, waarvan Galectine-1 er een van is, zijn suikerachtige stoffen van dierlijke oorsprong die een ontstekingsremmend effect hebben. 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 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: Cytochroom C als reporter antigen (vervolg op: Rol van apoptose in het ontstaan van medicijn allergie)

DEC nummer: 2010.III.02.024

Achtergrond: Medicijnallergie (en autoimmunitet) 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 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 de oorzaak van verschillende allergische aandoeningen die het gevolg zijn van blootstelling aan medicijnen.

Opzet van onderzoek: 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. Celschade speelt een belangrijke rol in het ontstaan van medicijnallergie, maar hoe dit precies werkt is nog onbekend. Muizen zullen hierom in de voetzool worden ingespoten met een medicijn, waarna na een week de immuunrespons zal worden uitgelezen met behulp van een lichaamseigen eiwit wat vrijkomt bij eventuele celschade veroorzaakt door het medicijn.

Titel studie: Karakterisering van hIAPP transgene muizen en hybriden hiervan met andere transgene of knock-out stammen

DEC nummer: 2010.III.02.025

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 worden 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 betacellen (die ook insuline maken) wordt geproduceerd. Vorming van eilandjesamyloid is geassocieerd met dood en verlies van beta cellen 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.

Doel/hypothese: 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 al vele, verschillende medicamenten voor type 2 diabetes op de markt, maar uiteindelijk moeten veel patiënten toch insuline gaan spuiten.

Opzet onderzoek: 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: T cell receptor gene therapy of cancer

DEC nummer: 2010.III.02.026

Adoptieve T cel immunotherapie voor de behandeling van kanker

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. Dit maakt verbetering van deze therapie noodzakelijk.

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 van onderzoek: 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 klinische setting voor de behandeling van kanker.

Titel studie: Mechanismen en therapie voor voedselallergie: AhR antagonist/AhRd muizen en TCDD DEC nummer: 2010.III.02.027

Mechanismen en therapie voor voedselallergie: AhR liganden

Achtergrond: Voedselallergie treedt op bij 5% van de kinderen en bij zo'n 2% van de volwassenen. Er zijn geen therapieën voor handen 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.

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.

Doel/hypothese: Uit de literatuur blijkt dat Arylhydrocarbon receptor liganden (bv dioxine) immunologische processen in het lichaam kunnen beïnvloeden. Voorgaande studies hebben laten zien dat TCDD voedselallergie kan onderdrukken. In deze specifieke aanvraag wordt onderzocht of TCDD dit doet via de aryl hydrocarbon receptor of dat er sprake is van een specifieke onderdrukking van het immuunsysteem.

Opzet van onderzoek: 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.

Titel studie: Molecular mechanisms of lipid droplet formation and morphology in Hepatic Stellate cells.

DEC nummer: 2010.III.02.028

Vetdruppeltjes als dynamisch celorganel voor opslag en afbraak van vetachtige stoffen: Onderzoek naar de rol van vetdruppeltjes in relatie tot ziektes bij de mens

Achtergrond: In ons lichaam ligt de grootste voorraad aan energie opgeslagen in de vorm van vetdruppeltjes in het vetweefsel. Lange tijd dacht men dat dit een energie-voorraad was voor momenten van voedselschaarste of tijdens onze periodes van nachtelijke rust. Echter, sinds de ontdekking dat deze vetdruppeltjes omringd zijn door eiwitten worden vetdruppeltjes beschouwd als een cel-organel dat belangrijke functies vervult zodat cellen goed functioneren. Vele ziektes in onze Westerse wereld, zoals bijv. hart- en vaatziekten en suikerziekte kunnen dan ook veroorzaakt worden door een verstoring in het maken dan wel afbreken van deze vetdruppeltjes.

Doel/hypothese: Dit onderzoek maakt deel uit van het EU-project dat de rol van een verstoring in de opbouw en afbraak paden van vetdruppeltjes bestudeert in relatie tot ziektes welke voorkomen bij de mens en heeft als hoofddoel de rol van vetdruppeltjes in lever aandoeningen te bestuderen.

Opzet van onderzoek: Onze lever bevat verschillende soorten cellen. Stellaatcellen, een van de celtypen aanwezig in de lever, spelen een belangrijke rol in het herstelproces van de lever na schade. In dit onderzoek zullen stellaatcellen worden geïsoleerd uit de lever van verschillende muizen, die een eiwit missen in het pad wat leidt tot het maken dan wel afbreken van vetdruppeltjes of uit muizen die als model voor een bij de mens voorkomende ziekte fungeren. Proefdieren zijn noodzakelijk daar i) er geen cellen beschikbaar zijn die gekweekt kunnen worden en welke zich gedragen als stellaatcel en ii) een van de doelen van dit EU-project is om studies in muis modellen te koppelen aan humane studies.

Titel studie: De rol van kandidaat genen bij borstrestitutie en tumorvorming
DEC nummer: 2010.III.02.029

Het mechanisme achter normale borstontwikkeling, goedaardige tumor vorming en kwaadaardige tumorvorming ontrafelen

Achtergrond: Uitzaaïing bij borstkanker is een belangrijke doodsoorzaak onder vrouwen en kan op dit moment niet genezen worden. Deze muismodellen zullen hopelijk bijdragen tot het ontwikkelen van alternatieve therapeutische interventie strategieën.

Doel/hypothese: Het bestuderen van genen die een rol spelen in normale borstontwikkeling en tumorvorming. Achterhalen welk signaleringsmechanisme zorgt voor het verschil tussen een goedaardige en een kwaadaardige tumor.

Opzet van onderzoek: Transplantatie van conditionele borstcellen biedt de unieke mogelijkheid om genen tot expressie te brengen of juist te remmen tijdens goedaardige en kwaadaardige tumorvorming. Dit geeft de onderzoekers de kans om een menselijke vorm van borstkanker nauwgezet te bestuderen in de muis.

Titel studie: Pilotstudie. Het volgen van borstontwikkeling en borstkanker mbv een imaging window.

DEC nummer: 2010.III.02.030

Gebruik van een glazen raampje om de borstklierontwikkeling en borstkankervorming in de muis te volgen in de tijd.

Achtergrond: Een glazen raampje wordt al gebruikt om tumorcellijnen in de muis te bestuderen in de tijd, maar het is nog onbekend of normale borstklierontwikkeling en borstkankervorming gevolgd kan worden met behulp van dit raampje.

Doel/hypothese: Het opzetten van een methode om normale borstklierontwikkeling en borstkankervorming te volgen in de tijd met behulp van een raampje en een microscoop.

Opzet van onderzoek: Het raampje zal bovenop de borstklier geplaatst worden en er zal bestudeerd worden of het mogelijk is om de cellen goed te visualiseren in de tijd.

Titel studie: Safety of radiofrequency ablation of the pancreas in a porcine model
DEC nummer: 2010.III.02.037

Veiligheid van radiofrequente ablatie (RFA) bij toepassing op de pancreas in een varkensmodel.

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 zullen de complicaties die postoperatief (na het uitvoeren van RFA) ontstaan bepaald kunnen worden.

Opzet van onderzoek: Het varken vertoont anatomisch grote overeenkomsten met de mens. Om de effecten/complicaties van RFA op pancreas en omliggende organen te onderzoeken worden varkens geopereerd en zullen ablaties van de pancreas gedaan worden. Het varken zal 2 weken overleven waarna met een 2e operatie de pancreas verwijderd wordt en het dier meteen gedood wordt.

Titel studie: A longitudinal study on the effects of high HEFAs in serum during negative energy balance of cows on NEFA profiles in follicular fluid
DEC nummer: 2010.III.02.036

Een longitudinale studie naar de effecten van vetzuren in serum tijdens de negatieve energie balans op NEFA profiles in follikel vloeistof

Achtergrond: In de laatste decennia is de melkproductie van koeien gestegen, wat belangrijke gevolgen heeft voor de situatie van het rund in met name de eerste weken na afkalven. Direct na afkalven ondergaan koeien hierdoor een negatieve energiebalans (NEB), omdat ze via de melk meer energie verliezen dan ze op dat moment op kunnen nemen via voeding. Als gevolg van de NEB gaan koeien vetreserves aanspreken en dit leidt tot een stijging van vetzuren in het bloed. Inmiddels is uit studies gebleken dat een ernstige NEB leidt tot verminderde vruchtbaarheidsresultaten. Daarnaast hebben onderzoeken al laten zien dat bepaalde vetzuren schadelijk kunnen zijn voor de ontwikkeling van de eicel. Doel/hypothese: Vetzuurveranderingen in bloed leiden tot vetzuurveranderingen in follikelvloeistof en kunnen nadelig werken op de eicel ontwikkeling in de follikel.

Opzet van onderzoek: Koeien worden na het afkalven vervolgd tot aan het moment waarop in de praktijk inseminatie plaats zou vinden. Van de dieren worden bloed en follikelvloeistof verzameld waarbij de vetzuurprofielen in bloed en follikelvloeistof zullen worden bepaald. Daarnaast worden de monsters metabool en hormonaal in beeld gebracht.

Titel studie: Karakterisatie van humane normale stamcellen en stamcellen in leukemie en multiple myeloom
DEC nummer: 2009.III.05.034

Een gehumaniseerd muizenmodel voor bestudering van humane normale en abnormale (leukemie) stamcellen

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 diemodel voor de studie van de eigenschappen van de normale en abnormale SC noodzakelijk.

Doel/hypothese: Voorgaand onderzoek leverde een methode op om humaan bot te laten groeien onder de 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 van onderzoek: Onder de huid van muizen groeit een stukje menselijk bot 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: Synergistic enhanced efficacy of oxaliplatin or 5-FU by ABT-737
DEC nummer: 2010.III.05.035

Vergroten van de effectiviteit van bestaande chemotherapie bij darmkanker.

Achtergrond: Deze onderzoeksgroep richt zich op de behandeling van darmkanker en diens uitzaaiingen naar de lever. Slechts 40-50% van de patiënten reageert op de standaard chemotherapie. Dit duidt op de grote noodzaak tot het verbeteren van de huidige chemotherapeutische regimes. O.b.v. therapeutisch mechanistische inzichten uit eerder onderzoek, blijkt dat de inductie van celdood door chemotherapie verbeterd kan worden. Door toevoeging van een recent ontwik-

kelde stof neemt de celdood van kankercellen sterk toe, in vergelijking met wanneer deze therapieën alleen gegeven zouden worden. Om deze bevindingen te vertalen naar de kliniek dient deze combinatie in proefdieren te worden getest op effectiviteit.

Doel/hypothese: Het aantonen van een versterkt effect op reductie van tumorgroei, wanneer behandeld wordt met de combinatie therapie in vergelijking met wanneer deze als mono-therapie gegeven worden.

Opzet van onderzoek: De muizen worden geïnjecteerd met darmkankercellen, waarna tumoren zullen vormen. De tumoren worden behandeld met de twee therapeutica afzonderlijk en in combinatie. Verwacht wordt dat de combinatie therapie zal leiden tot een dramatisch afname van de ziekte, met weinig toxische bijwerkingen voor het dier. Dit soort onderzoek is nodig om voortgang van deze combinatie therapie naar de humane setting mogelijk te maken. En daarmee de huidige chemotherapie te verbeteren.

Titel studie: Ziekteprogressie en behandeling na verwijderen van primaire tumoren.

DEC nummer: 2010.III.02.033

Op weg naar een behandeling op maat voor invasief borstkanker

Achtergrond: Uitzaaiing bij borstkanker is een belangrijke doodsoorzaak onder vrouwen. Onderzocht wordt of specifiek uitzaaiing kan worden geremd. Hiervoor is een muismodel nodig dat uitzaaiing volgt na verwijdering van de tumor.

Doel/hypothese: Het ontwikkelen van een muismodel dat gebruikt kan worden voor studies naar de behandeling van uitzaaiende borstkanker.

Opzet van onderzoek: Muizen worden getransplanteerd met tumorcellen, waarna zich een tumor ontwikkelt. Na korte tijd zal deze tumor chirurgisch worden verwijderd, om vervolgens het uitzaaiingspatroon te volgen. Indien succesvol, zullen de onderzoekers dit model gebruiken voor het ontwerpen van nieuwe behandelmethoden tegen uitzaaiende borstkanker.

Titel studie: Anesthesie training Kliniekassistenten Landbouwhuisdieren.

DEC nummer: 2010.III.02.031

Training Anesthesie Kliniekassistenten Departement Gezondheidszorg Landbouwhuisdieren

Achtergrond: Kliniekassistenten worden ingezet bij onderwijs en onderzoek in de kliniek van het Departement Gezondheidszorg Landbouwhuisdieren. Eén van de taken is het ondersteunen tijdens operaties door de patiënt voor te bereiden voor de operatie. Deze voorbereiding bestaat onder andere uit het verdoven van het operatiegebied. Afhankelijk van de operatie bestaan er verschillende manieren van verdoven.

Doel/hypothese: Een andere taak van kliniekassistenten is het leren van verschillende injectietechnieken aan studenten diergeneeskunde.

Opzet van onderzoek: Na een theoretische introductie, bestaande uit de relevante anatomie, farmacologie en verschillende technieken van verdoven en injecteren, gaan de kliniekassistenten onder begeleiding van een docent/dierenarts de verschillende injectietechnieken en verdovingstechnieken oefenen. Het oefenen van deze technieken dient onder realistische omstandigheden plaats te vinden om zo veel mogelijk voor te bereiden op de praktijk. Er zijn geen alternatieven beschikbaar om dit doel te bereiken en het is daarom alleen mogelijk met de inzet van runderen.

Titel studie: Effecten van verschillende typen hoefbeslag op het bewegen en belasten van het voor- en/of achterbeen op verschillende bodems: OBP/MTI ijzer (verbrede teen, smalle takken) beiderzijds voor.

DEC nummer: 2010.III.02.032

Een aangepast hoefijzer met een verbrede teen en versmalde takken verandert het druk- en krachtenpatroon onder de voet en dus in de buigpezen van het paard

Achtergrond: Een hoefijzer met een breed teen gedeelte en smalle takken (achterste deel van hoefijzer) verandert de steunfase zo dat het paard met de achterste hoefhelft dieper in een zachte bodem zal zakken (vergelijkbaar met op hoge hakken op het strand lopen). Als het paard met de achterste hoefhelft verder wegzakt in een zachte bodem, komt de diepe buigpees onder spanning en wordt als gevolg daarvan de oppervlakkige buigpees en de interosseus ontlast (in feite dus het omgekeerde effect als van een hielwig waar bij de achterste hoefhelft hoger wordt gemaakt).

Doel/hypothese: Draagt een OBP/MTI ijzer (verbrede teen, versmalde takken) significant bij aan de ontlasting van de oppervlakkige buigpees en interosseus in de revalidatie gang stap (en in draf) en wordt dat effect beïnvloed door het type bodem?

Opzet van onderzoek: In een pilotstudie (n=2) is al een effect van het OBP/MTI ijzer op het druk- en krachtenpatroon naar voren gekomen. In deze studie zal onderzocht worden of het waargenomen effect daadwerkelijk bestaat i.c. statistisch significant is.

Derhalve zal het onderzoek uitgevoerd worden bij een groep (n= 6) eigen onderwijs/manegepaarden (evt. t.z.t. aangevuld met externe (n=6) sportpaarden / patiënten t.b.v. de vertaling naar de algemene paardenpraktijk). Het effect van de hoefijzers zal gemeten worden bij paarden in stap en draf op de standaard bodem (druk/kracht plaat) en de zachte bodem (inertial sensors), want het proefdier paard is tegelijk het doeldier.

Vergadering 24 maart 2010

Titel studie: Ontwikkelen van lama zware keten antilichamen tegen cellulaire receptoren en hun liganden die betrokken zijn bij kanker en andere ziektes

DEC nummer: 2010.III.03.038

Ontwikkeling van Lama zware keten antilichamen voor therapie en diagnostiek

Achtergrond: De lama beschikt over antilichamen die verstoken zijn van lichte ketens. Het gevolg hiervan is dat het antigeen bindende domain (VHH) (een klein, simpel molecuul) geschikt is voor allerlei biotechnologische toepassingen. Doel/hypothese: VHHs bezitten de eigenschappen van monoklonaal antilichamen in binding en herkenning van het antigeen. Door hun kleine maat zijn ze bovendien meer geschikt voor het moduleren van biologische functies op en in de cellen (in vergelijking met conventioneel antilichamen).

Opzet van onderzoek: Lama's worden geïmmuniseerd met simpele en complexe antigenen door 2 wekelijks injecties gedurende 6 weken. VHH-bibliotheken worden gegenereerd uit het RNA van perifere bloedcellen. VHHs komen uitsluitend voor bij kameelachtigen (lama's en kamelen). Er is voor lama's gekozen, omdat ze in kleine ruimtes gehouden kunnen worden en ze beter handelbaar zijn.

Titel studie: Medicijn adduct vorming

DEC nummer: 2010.II I.03.039

Medicijn-eiwit complex vorming in het ontstaan van medicijn overgevoeligheid

Achtergrond: Medicijnallergie is de belangrijkste oorzaak voor het mislukken van nieuw ontwikkelde medicijnen. Dit wordt vaak in een laat stadium ontdekt (op het moment dat ze in de mens getest worden) en 5-20% van patiënten lijdt aan de een of andere vorm van medicijnallergie. Hoe deze ongewenste reacties op medicijnen ontstaan is grotendeels onbekend. Het medicijnallergie-onderzoek binnen het IRAS richt zich op verkrijgen van meer kennis omtrent mechanismen om betere voorspellende modellen te ontwikkelen. Medicijnen zijn kleine stoffen die niet zelfstandig door immuuncellen herkend kunnen worden, maar wel als ze een reactie aangaan met eiwitten (adductvorming).

Doel/hypothese: In deze serie experimenten wordt onderzocht welke adducten van diclofenac en paracetamol gevormd worden. Tevens wordt onderzocht of na orale blootstelling aan diclofenac en paracetamol een overgevoeligheidsreactie optreedt tegen deze adducten. Tot nu toe werd hiervoor gebruik gemaakt van reporter antigenen.

Opzet van onderzoek: Hiertoe worden muizen blootgesteld aan diclofenac of paracetamol. 12 tot 24 uur na de laatste blootstelling wordt adductformatie onderzocht. In een andere serie wordt 1 tot 2 weken later gechallenged met adducten om medicijn specifieke overgevoeligheid te meten. Met verkregen kennis wordt ook getracht voorspellende modellen voor medicijnallergie te ontwikkelen.

Titel studie: Weefselverdeling van polymersomes in tumordragende muizen

DEC nummer: 2010.III.03.040

Polymersomes als nieuwe drug carriers

Achtergrond: Polymersomes zijn aan de Universiteit Twente ontwikkelde zelfvormende deeltjes. Deze deeltjes vormen zich als het polymeer waaruit het is opgebouwd (bestaande uit een hydrofiel en een hydrofoob stuk) in een waterig milieu gebracht wordt. In deze deeltjes kunnen geneesmiddelen worden ingebracht, waardoor de polymersomes als

geneesmiddeldrager kunnen worden ingezet. Omdat het polymeer waaruit de polymersomes zijn opgebouwd eenvoudig gevarieerd kan worden, ontstaat een heel veelzijdig systeem. In deze studie willen de onderzoekers de weefselverdeling van polymersomes bestuderen.

Doel/hypothese: Het vaststellen van de weefselverdeling van polymersomes in tumordragende muizen.

Opzet van onderzoek: Muizen worden geïnoculeerd met tumorcellen. Bij een tumorgrootte van 500 mm³ worden de radio-actief gelabelde polymersomes intraveneus geïnjecteerd. Op tijdstip 5 min worden een wangpunctie uitgevoerd en wordt 50 µl bloed opgevangen om de 100% waarde in het bloed vast te stellen. Op tijdstip 4 h en 24 h na injectie wordt de weefselverdeling bepaald.

Titel studie: Cryoablatie van het niercelcarcinoom

DEC nummer: 2010.III.03.041

Achtergrond: Nierkanker of het niercelcarcinoom (RCC) is verantwoordelijk voor 2.6% van alle kankers. 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 multipole tumoren (zoals patiënten met het syndroom van von Hippel-Lindau). Een van deze relatief nieuwe technieken is cryoablatie, waarbij de tumor gedood wordt door middel van lokale bevrozing.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is het verbeteren van cryoablatie voor het niercelcarcinoom. In dit onderdeel van de studie willen de onderzoekers de tumorcel reactie op cryoablatie onderzoeken, om zo tot een optimale behandeling van het niercelcarcinoom te komen.

Opzet van onderzoek: het onderzoek zal bestaan uit twee delen:

- In een muismodel zal cryoablatie worden toegepast op gezonde nieren om de settings voor een optimale lesie-grootte te bepalen.
- In voorgaand onderzoek is de tumorgroei gekarakteriseerd van een muismodel waarbij de onderzoekers niertumorcellen inspuiten onder het nierkapsel. In ditzelfde tumormodel zullen zij de tumorcelrespons na cryoablatie bestuderen.

Titel studie: T-cell onafhankelijke immunosensitisatie door farmaca: TNP-Ficoll als reporter antigen

DEC nummer: 2009.III.09.092

Ontwikkeling van een immuunreactie voorspellend muismodel voor medicijnen

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 medicijnontwikkeling 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. 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 immuunsysteem stimulerende werking van nieuwe medicijnen.

Opzet van onderzoek: 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 28 dagen kunnen immunologische parameters worden uitgelezen.

Titel studie: De door radiofrequente ablatie geïnduceerde immuunrespons bij niercelcarcinoom DEC nummer: 2007.III.11.144/v3

De reactie van de afweer op radiofrequente ablatie (RFA) bij nierkanker

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 van 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 geplaatste tumoren vermindert. Omdat tumorcellen worden gegeven en een volledig werkend afweersysteem nodig is, is een diermodel noodzakelijk.

Titel studie: Immuun modulatie door postnatale LC-PUFA supplementatie DEC nummer: 2010.III.03.042

De effecten van postnatale supplementatie met lang-keten meervoudig onverzadigde vetzuren (LC-PUFAs)

Achtergrond: Het immuunsysteem ontwikkelt zich in de periode rond de geboorte. Het is bekend dat LC-PUFAs het immuunsysteem kunnen beïnvloeden en dat deze vetzuren via de moedermelk het kind kunnen bereiken. Naast de directe effecten van LC-PUFAs zijn er ook aanwijzingen dat maternale diëten een lange termijn effect kunnen hebben op het immuunsysteem van het kind.

Doel/hypothese: onderzoeken welke LC-PUFAs het beste effect hebben op de ontwikkeling van het immuunsysteem

Opzet van onderzoek: Tijdens de ontwikkeling vinden er complexe veranderingen plaats in het immuun systeem, hierbij zijn verschillende celtypes en organen betrokken. Voor het bestuderen van het samenspel van zoveel verschillende celtypes en organen zijn nog geen alternatieven ontwikkeld. Dit maakt het gebruik van proefdieren noodzakelijk. Om te onderzoeken welke LC-PUFAs het beste effect op de ontwikkeling van het immuunsysteem hebben, willen de onderzoekers moeder muizen verschillende diëten geven waarna ze de immuun respons van haar nakomelingen zullen onderzoeken.

Titel studie: Het effect van prebiotica tijdens een allogene zwangerschap DEC nummer: 2010.III.03.043

Het effect van prebiotica op het maternale en foetale immuunsysteem

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 vaccinatierepons, iets wat vooral in jonge kinderen, wiens immuunsysteem nog niet volledig ontwikkeld is, een gunstig effect is.

Doel/hypothese: In deze studie wordt onderzocht of de effecten van prebiotica die in een vorig experiment met genetisch identieke muizen gevonden zijn, ook optreden in muizen waarbij moeder en foetus niet genetisch identiek zijn en hoe deze effecten tot stand komen.

Opzet van onderzoek: Tijdens de zwangerschap vinden er complexe veranderingen plaats in het immuun systeem, hierbij zijn verschillende celtypes en organen betrokken. Voor het bestuderen van dergelijke 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 in niet genetisch identieke

moeders en foetussen hetzelfde effect hebben als in genetisch identieke muizen en hoe dit effect tot stand komt, willen de onderzoekers 2 verschillende muizen stammen kruisen (terwijl ze een dieet met prebiotica krijgen) en dan verschillende immuun parameters onderzoeken.

Titel studie: Molecular mechanisms of lipid droplet formation and morphology in Hepatic Stellate cells.

DEC nummer: 2010.III.03.044

Vetdruppeltjes als dynamisch celorganel voor opslag en afbraak van vetachtige stoffen: Onderzoek naar de rol van vetdruppeltjes in relatie tot ziektes bij de mens

Achtergrond: In ons lichaam ligt de grootste voorraad aan energie opgeslagen in de vorm van vetdruppeltjes in het vetweefsel. Lange tijd dacht men dat dit een energievoorraad was voor momenten van voedselschaarste of tijdens onze periodes van nachtelijke rust. Echter, sinds de ontdekking dat deze vetdruppeltjes omringd zijn door eiwitten worden vetdruppeltjes beschouwd als een celorganel dat belangrijke functies vervult zodat cellen goed functioneren. Vele ziektes in onze Westerse wereld, zoals bijv. hart- en vaatziekten en suikerziekte kunnen dan ook veroorzaakt worden door een verstoring in het maken dan wel afbreken van deze vetdruppeltjes.

Doel/hypothese: Dit onderzoek maakt deel uit van het EU-project dat de rol van een verstoring in de opbouw en afbraak paden van vetdruppeltjes bestudeert in relatie tot ziektes welke voorkomen bij de mens en heeft als hoofddoel de rol van vetdruppeltjes in lever aandoeningen te bestuderen.

Opzet van onderzoek: Onze lever bevat verschillende soorten cellen. Stellaatcellen, een van de celtypen aanwezig in de lever, spelen een belangrijke rol in het herstelproces van de lever na schade. In dit onderzoek zullen stellaatcellen worden geïsoleerd uit de lever van verschillende muizen, die een eiwit missen in het pad dat leidt tot het maken dan wel afbreken van vetdruppeltjes of uit muizen die als model voor een bij de mens voorkomende ziekte fungeren. Proefdieren zijn noodzakelijk daar i) er geen cellen beschikbaar zijn die gekweekt kunnen worden en welke zich gedragen als stellaatcel en ii) een van de doelen van dit EU-project is om studies in muis modellen te koppelen aan humane studies.

Titel studie: Preklinische onderzoeken voor ontwikkeling gentherapie bij de ziekte van Hurler

DEC nummer: 2010.III.03.045

Gentherapie bij mucopolysaccharidose type I (Hurler)

Achtergrond: De ziekte van Hurler is een lethaal erfelijke aandoening waarvoor nog geen doeltreffende therapie is ontwikkeld. Voor patiënten die aan deze ziekte lijden, zijn enzym (IDUA) therapie of een stamceltransplantatie de enige behandelingen. Echter, schade aan hersenen en skelet blijft bestaan.

Doel/hypothese: D.m.v. genetisch corrigeren van autologe hemopoietische en niet-hemopoietische stamcellen wordt getracht een effectieve afname van de stapelingsproducten te bewerkstelligen, waardoor orgaanfuncties zich herstellen. Door een hoger IDUA-niveau te krijgen zou de therapie beter aanslaan.

Opzet van onderzoek: Voor dit onderzoek worden op verschillende leeftijden van de muizen gentherapie toegepast. Door autologe Hurler stamcellen genetisch te corrigeren wordt onderzocht bij welk enzym niveau te symptomen worden bestreden en/of voorkomen. Verder wordt de veiligheid van deze behandeling onderzocht op de lange termijn (1 jaar).

Titel studie: Pilot study to evaluate in vivo biocompatibility of synthetic compounds for controlled release which pertain properties of hydrogel or microspheres.

DEC nummer: 2010.III.03.046

Testen van de weefselveiligheid bij dieren van 6 injecteerbare materialen gericht tegen degeneratie van de tussenwervelschijf

Achtergrond: Meer dan 60% van de mensen krijgt last van rugpijn. Tussenwervelschijf degeneratie is de meest voorkomende reden hiervoor. Omdat aan de huidige chirurgische behandelingen nadelen kleven zoals invasiviteit, hoge kosten en relatief grote kans op recidive, wordt gezocht naar betere methoden. Deze moeten het degeneratie proces kunnen stoppen of zelfs omdraaien. Zes injecteerbare materialen zijn ontwikkeld om (uitgerust met toegevoegde stoffen) in de tussenwervelschijf van patiënten (mens en hond) geïnjecteerd te worden met als doel het herstellen van het ziekteproces van de tussenwervelschijf. Allereerst dient getest te worden of deze materialen veilig gebruikt kunnen worden in levende dieren.

Doel/hypothese: De hypothese is dat 6 injecteerbare materialen ontwikkeld als drager voor stoffen tegen tussenwervelschijf degeneratie veilig zullen blijken te zijn in levende muizen. De resultaten van deze pilot zullen meegenomen worden in toekomstige veiligheidstesten welke uitgevoerd zullen worden ter registratie van de materialen en zijn nu nodig voordat verdere in vivo testen uitgevoerd kunnen worden.

Opzet van onderzoek: De verschillende materialen zullen onderhuids in muizen geïnjecteerd worden welke na 1 en 4 weken worden geëuthanaseerd. Door middel van bloedonderzoek en histologie van de gebieden waar de substanties ingespoten zijn, zal onderzocht worden of de producten veilig in dieren gebruikt kunnen worden.

Titel studie: Validatie van Groove model voor artrose in de geit in combinatie met validatie van dGEMRIC in dit model

DEC nummer: 2009.III.01.002

Validatie van het groove model in de geit in combinatie met validatie van dGEMRIC in dit model

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). Omdat artrose in de mens 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.

Doel/hypothese: Het groove model toepassen in de geit. Ook willen de onderzoekers kijken of dGEMRIC toepasbaar is in dit model. In de geit levert inductie via ACLT maar beperkte artrose op. Het groove model in de hond levert meer kraakbeenschade op waardoor deze benadering meer geschikt kan zijn voor artrose in de geit. De dGEMRIC kan een waardevolle non-invasieve parameter zijn om kraakbeenveranderingen te evalueren

Opzet van onderzoek: Volgens bekend principe en techniek willen de onderzoekers bij 16 geiten het Groove model voor artrose toepassen in de rechter knie. In 20 weken ontstaat er progressieve degeneratie van het gewricht, representatief voor artrose. Vooraf zal er bij 8 dieren een gewone en een dGEMRIC scan van de poot worden gemaakt om de dGEMRIC te valideren. 20 weken post-artrose inductie wordt opnieuw een dGEMRIC scan gemaakt van beide poten om de kraakbeenveranderingen ten gevolge van artrose te evalueren. Bij alle 16 dieren zal kraakbeen, synoviaal weefsel, en bot bio- en histochemisch bepaald worden op dit tijdstip zodat het mogelijke negatieve effect van de contrastvloeistof geëvalueerd kan worden.

Titel studie: (Combinaties van) siRNA's om angiogenese te remmen DEC nummer: 2010.III.03.048

Vervoer van siRNA specifiek naar de tumor met als doel het remmen van tumorgroei

Achtergrond: siRNA, een klein stukje RNA, is veelbelovend in de strijd tegen kanker, omdat iedere siRNA, afhankelijk van de structuur, in staat is heel specifiek één eiwit in de cel uit te schakelen. Omdat siRNA in de bloedbaan instabiel is en 'naakt' niet goed door cellen wordt opgenomen, is een systeem nodig om het siRNA te vervoeren. LPD is zo'n vervoersysteem, dat in staat is siRNA specifiek naar de tumor te brengen. Hierdoor kan het VEGFR2 eiwit, dat betrokken is in het proces van de aanleg van nieuwe bloedvaten, uitgeschakeld worden. De aanleg van nieuwe bloedvaten, dat angiogenese wordt genoemd, is belangrijk voor tumorgroei. Het doel is om via het uitschakelen van VEGFR2 de tumorgroei te remmen.

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 VEGFR2 in de tumor.

Opzet van onderzoek: In dit onderzoek testen de onderzoekers het vervoer van siRNA naar de tumor en het effect hiervan op angiogenese en tumorgroei. Dit kan alleen gedaan worden in proefdieren en niet in andere systemen zoals cellen, omdat daar niet een heel lichaam in nagebootst kan worden.

Titel studie: Tumor development in time after radio frequency ablation in Rb/p53 deficient mice DEC nummer: 2010.III.03.049

Tijdpad van ontwikkelen van levertumoren in genetisch gemodificeerde muizen

Achtergrond: Leverkanker is de derde kankergerelateerde doodsoorzaak, wereldwijd. Levertumoren treden vaak op bij leverontstekingen, hepatitis.

Doel/hypothese: Door op vastgestelde tijden na aanbrengen van een mechanische leverschade muizen te euthanaseren kan worden bepaald welke cellen van de lever tumoren vormen.

Opzet van onderzoek: Bij muizen wordt (onder anesthesie) mechanisch een van de leverlobben beschadigd (met necrose als gevolg). Op de plaats van necrose zal een levertumor ontstaan. In de loop van enige weken worden muizen groepsge- wijs geëuthanaseerd om te onderzoeken welke cellen een verandering ondergaan en een aanzet geven voor de ontwikkeling van de tumor.

Titel studie: Protocol ontwikkeling en optimalisatie DEC nummer: 2010.III.03.050

Het ontwikkelen en optimaliseren van behandelings- en beeldvormende technieken voor het verbeteren van de distributie van medicijn afgifte systemen

Achtergrond: Het lokaal verhogen van de temperatuur in tumoren met enkele graden (~42 C) t.o.v. de normale lichaams-temperatuur zorgt voor een grotere bloedaanvoer in de tumoren. Daarnaast kunnen grotere moleculen 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 ontwikkelen en optimaliseren van werkprotocollen die gebruikt worden in het onderzoek naar het verbeteren van de verdeling van medicijn afgifte systemen in tumoren met behulp van licht verhoogde temperaturen.

Opzet van onderzoek: In dit onderzoek zullen specifiek de werkprotocollen op 3 gebieden ontwikkeld en geoptimaliseerd worden namelijk tumorontwikkeling, optische beeldvorming en verwarming met behulp van ultrageluid. Eerst

wordt het kweken van tumor cellen en het implanteren van deze cellen bij proefdieren (muizen) geoptimaliseerd. Vervolgens kunnen deze tumormodel gebruikt worden voor het ontwikkelen van behandelingstechnieken met hoog frequent geluid en optische beeldvormingstechnieken.

Titel studie: Evaluatie in subcutane xenograftmodellen

DEC nummer: 2010.III.03.051

Ontwikkeling van humane monoclonale antistoffen voor kankertherapie / evaluatie in subcutane xenograftmodellen

Achtergrond: Dit project betreft de ontwikkeling van nieuwe monoklonale antistoffen voor gebruik bij 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 van onderzoek: Er zal onderzoek gedaan worden in xenotransplantatiemodellen, waarbij humane kankercellen onderhuids geïmplanterd worden bij muizen, waarna ze uitgroeien tot kleine tumoren. Hierbij wordt gekeken naar de effectiviteit waarmee de antistoffen de tumorgroei remmen.

Titel studie: Karakterisatie van de rol van COMMD1 (Murr1) in fysiologische processen

DEC nummer: 2007.III.09.123/v1

Karakterisatie van de rol van COMMD1 (Murr1) in fysiologische processen

Achtergrond: Koper is een essentieel spooorelement voor alle levende organismen, maar zeer toxisch boven een bepaalde concentratie. Het belang van een gecontroleerde opname en uitscheiding van koper in het lichaam blijkt uit koper gerelateerde ziekten zoals ziekte van Wilson (koper stapelingsziekte) en ziekte van Menkes (koper-deficientie ziekte) in mensen, en koper toxicose in Bedlington terriërs (koper-stapelings ziekte).

Honden met kopertoxicosis hebben een mutatie in het gen COMMD1 en dit resulteert in blokkade van koperuitscheiding uit de lever in de gal. De functie van COMMD1 in dit proces is niet duidelijk. De onderzoekers hebben een muismodel gemaakt om de biologische rol van COMMD1 te bestuderen.

Doel/hypothese: Data laten zien dat muizen waar COMMD1 gedeleteerd is in de lever, koper stapelen in dit orgaan. Om deze koper-accumulatie in de lever beter te visualiseren kan gebruik gemaakt worden van elektronenmicroscopie. Echter, het leverweefsel moet voor deze analyse-methode anders opgewerkt worden dan bij het laatste experiment gebeurd is. Daarom willen de onderzoekers nu een deel van het experiment herhalen.

Opzet van onderzoek: 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.

De levers van muizen waarbij de koper concentraties het hoogst waren (leeftijd 9 weken) in het eerste experiment en de muizen op een chronisch hoog koper dieet (leeftijd 58 weken) zullen dmv elektronenmicroscopie vergeleken worden met koper concentraties van muizen van leeftijd 6 weken (geen dieet).

Titel studie: Efficacy of Euthanimal; 40% (400 mg/ml Pentobarbital) for euthanasia of goats
DEC nummer: 2010.III.03.052

Effectiviteit van Euthanimal 40% (400 mg/ml pentobarbital) voor de euthanasie van geiten

Achtergrond: Pentobarbital is een van de producten die gebruikt kan worden voor de euthanasie van dieren. Om de euthanasie met zo weinig mogelijk stress voor het betreffende dier te laten verlopen, is een effectief middel dat snel kan worden toegediend wenselijk.

Doel/hypothese: Euthanimal 40% bevat 2x de concentratie van het gangbare pentobarbital preparaat. Het doel van de studie is om vast te stellen dat het product effectief is met de helft van het gangbare volume per gewichtseenheid.

Opzet van onderzoek: De geiten die instromen in dit onderzoek moeten om diergeneeskundige redenen geëuthanaseerd worden. De euthanasie zal gedaan worden met het Euthanimal 40% preparaat en het verloop van de euthanasie zal via timing en registratie van klinische kenmerken gedocumenteerd worden. Daarmee kan vastgesteld worden of het middel effectief is met de helft van het gangbare volume.

Titel studie: VBD Chirurgie Duif
DEC nummer: 2010.III.03.053

Achtergrond: Tijdens dit practicum leert de student een levensreddende (eenvoudige) ingreep uit te voeren, nl. het plaatsen van een luchtzaktube. Dit is vergelijkbaar met het plaatsen van een luchtpijptube bij mensen. Daarnaast leert de student wat de verschillen zijn tussen weefsels van vogels in vergelijking met die van zoogdieren. De kropoperatie is een eenvoudige operatie die snel uitgevoerd moet worden om te voorkomen dat een ingeslikt voorwerp niet meer (eenvoudig) operatief benaderbaar is.

Leerdoel: Plaatsen van levensreddende luchtzaktube bij duiven en uitvoeren van een eenvoudige operatie aan de krop wat veelvuldig in de praktijk voorkomt.

Opzet van onderzoek: De studenten brengen de duiven middels een injectie onder anesthesie. Daarbij wordt uitgebreid aan de pijnbestrijding gedacht. Als eerste wordt daarna (na grondige voorbereiding) een buisje in een luchtzak aangebracht. De juiste plaatsing wordt gecontroleerd door het beslaan van het buisje tijdens elke ademhaling. Daarna wordt de krop opgezocht m.b.v. een wattenstaaf en wordt de huid en daarna de kropwand ingesneden. Nadat de inhoud van de krop gecontroleerd is, wordt de krop en daarna de huid weer gesloten. De duif mag daarna weer wakker worden.

Titel studie: Immunotherapie voor voedselallergie
DEC nummer: 2010.III.03.055

Immunotherapie voor voedselallergie: Mogelijkheden van individuele pinda eiwitten en een HAL product.

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 het project is te analyseren in de muis hoe effectief het HAL product de allergische reactie in vivo kan bestrijden. Verder wordt bekeken in hoeverre het gemodificeerde product vergelijkbaar is, of een verbeterde en veiliger therapie geeft, vergeleken met de ongemodificeerde allergenen.

Opzet van onderzoek: In deze aanvraag willen de onderzoekers gaan bekijken wat een veilige en effectieve dosis is van de ongemodificeerde of gemodificeerde allergenen in subcutane immunotherapie na sensitisatie.

Titel studie: Rol van macrofagen, neutrofielen en TNF α in medicijn-geïnduceerde sensitisatie DEC nummer: 2010.III.04.056

De rol van macrofagen, neutrofielen en TNF α in het ontstaan van medicijnovergevoeligheid

Achtergrond: Medicijnallergie is de belangrijkste oorzaak van het mislukken van nieuwe medicijnen. Dit wordt vaak in een laat stadium ontdekt en 5-20% van patiënten lijdt aan een vorm van medicijnallergie. Hoe deze ongewenste reacties op medicijnen ontstaan is grotendeels onbekend. Het medicijnallergieonderzoek binnen IRAS, faculteit Diergeneeskunde, richt zich op het verkrijgen van meer kennis naar mechanismen om betere voorspellende modellen te ontwikkelen. Medicijnen veroorzaken vaak leverschade. Daardoor worden o.a. macrofagen ('opruimende' immuuncellen) geactiveerd, die TNF α produceren waardoor neutrofielen (andere immuuncellen) worden aangetrokken. Dit kan mogelijk van invloed zijn op het ontstaan van medicijnovergevoeligheid.

Doel/hypothese: Onderzoeken of macrofagen, neutrofielen en de cytokine TNF α een rol spelen bij het ontstaan van medicijnovergevoeligheid.

Opzet van onderzoek: Daartoe worden muizen blootgesteld aan medicijnen met een bekende bijwerking en wordt de rol van verschillende soorten immuuncellen (door ze te verwijderen) in het ontstaan van deze bijwerkingen onderzocht. Met verkregen kennis wordt ook getracht voorspellende modellen voor medicijnallergie te ontwikkelen.

Titel studie: Therapie voor voedselallergie: AhR liganden na sensitisatie DEC nummer: 2010.III.04.057 (was 2007.III.12.148)

Mechanismen en therapie voor voedselallergie: AhR liganden

Achtergrond: Voedselallergie treedt op bij 5% van de kinderen en bij zo'n 2% van de volwassenen. Er zijn geen therapieën voor handen 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 profylactische en therapeutische mogelijkheden.

Het proefdieronderzoek (in muizen) 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.

Doel/hypothese: Uit de literatuur blijkt dat Arylhydrocarbon receptor liganden (bv dioxine) immunologische processen in het lichaam kunnen beïnvloeden. Voorgaande studies in muizen hebben laten zien dat TCDD (AhR ligand) voedselallergie kan onderdrukken. In deze specifieke aanvraag wordt onderzocht of behalve TCDD ook andere AhR liganden voedselallergie kunnen onderdrukken in een muizenmodel voor pinda-allergie.

Opzet van onderzoek: Het proefdieronderzoek wordt gedaan om fundamentele aspecten van het afweersysteem van de darm te bestuderen in relatie tot modulatie van voedselallergische reacties. Daarom wordt gebruik gemaakt van een muizenmodel voor pinda-allergie. De muizen zullen eerst allergisch gemaakt worden voor pinda en zullen dan verschillende AhR liganden oraal toegediend krijgen, die hopelijk de voedselallergie onderdrukken. Dit zou kunnen leiden tot een nieuwe therapie tegen voedselallergie.

Titel studie: Neonatal, pediatric and adult high frequency ventilation
DEC nummer: 2010.III.04.058 (was 2007.II.03.080)

Beademing met hoge frequenties

Achtergrond/leerdoel/doelgroep: Beademing kan door rek op het longweefsel longschade veroorzaken. Met een speciale beademingsmethode, de high frequency oscillation ventilation (HFOV), waarbij beademingsfrequenties worden opgelegd tot 900/min, kan deze rek tot een minimum worden beperkt. Deze methode wijkt nogal af van de gebruikelijke beademingsmethoden en vereist naast een grondige theoretische kennis ook praktische oefening. Het beademen met HFOV is een onderdeel van een tweedaagse cursus voor medisch specialisten uit Europa en Azië die deze methode gaan toepassen bij kinderen en volwassenen.

Opzet van onderzoek: Na een grondige theoretische inleiding wordt bij een varken van 3 kg, als model voor een jonge zuigeling en van 20 kg als model voor een ouder kind en volwassene de HFOV gedemonstreerd door ervaren docenten. Om een situatie te hebben als bij pasgeborenen of oudere kinderen en volwassenen met ademhalingsmoeilijkheden worden onder algehele anesthesie de longen gespoeld met fysiologisch zout en wordt het effect van verschillende instellingen van het HFOV toestel gedemonstreerd. Getoond wordt hoe de optimale instelling gevonden kan worden. Hiervoor is een dierproef noodzakelijk. De klinische praktijk leent zich niet voor een grondige praktische scholing.

Titel studie: PR05B - Klinische lessen kat
DEC nummer: 2009.III.07.062

Klinische onderzoek bij de kat en bedrijfsaspecten asiel

Achtergrond/leerdoel/doelgroep: Doelstelling:

- Uitvoeren van het klinische onderzoek bij de kat;
- Leren opstellen van een probleemlijst en differentieel diagnose, op basis waarvan een verder plan voor aanvullende diagnostiek en therapeutische interventie worden beredeneerd en opgesteld;
- Leren toepassen van klinische en aanvullende diagnostiek in een koppel dieren (kat), waarbij management-gerelateerde aanpak ter preventie en bestrijding een belangrijke positie inneemt.

Opzet van onderzoek: Meer dan de helft van alle in asielen opgevangen dieren zijn katten. Opvang en huisvesting zijn grote stressoren voor katten, die daardoor vaak respiratieproblemen krijgen. Als een dierenarts een asiel/cattery begeleidt, zal hij/zij frequent te maken hebben met katten met deze problemen. Om waardevolle gegevens uit het lichamelijk onderzoek bij een kat te verkrijgen, is kennis en begrip van het gedrag van deze diersoort heel belangrijk: katten hebben tijd nodig om onderzoek toe te laten en lichamelijke fixatie is vaak contra-productief (geeft veel verzet en beïnvloedt daardoor de gegevens uit het lichamelijk onderzoek). Oefenen met levende dieren is hiervoor essentieel.

Titel studie: Surgery-induced hypoxia enhances the more tumorigenic and resistant side population of cancer stem cells in colorectal liver metastases
DEC nummer: 2010.III.04.061 was: 2010.III.01.004

Chirurgisch geïnduceerde zuurstoftekort verhoogt de agressievere en meer resistente populatie van kankerstemcellen in dikke darm kanker - leveruitzaaiingen

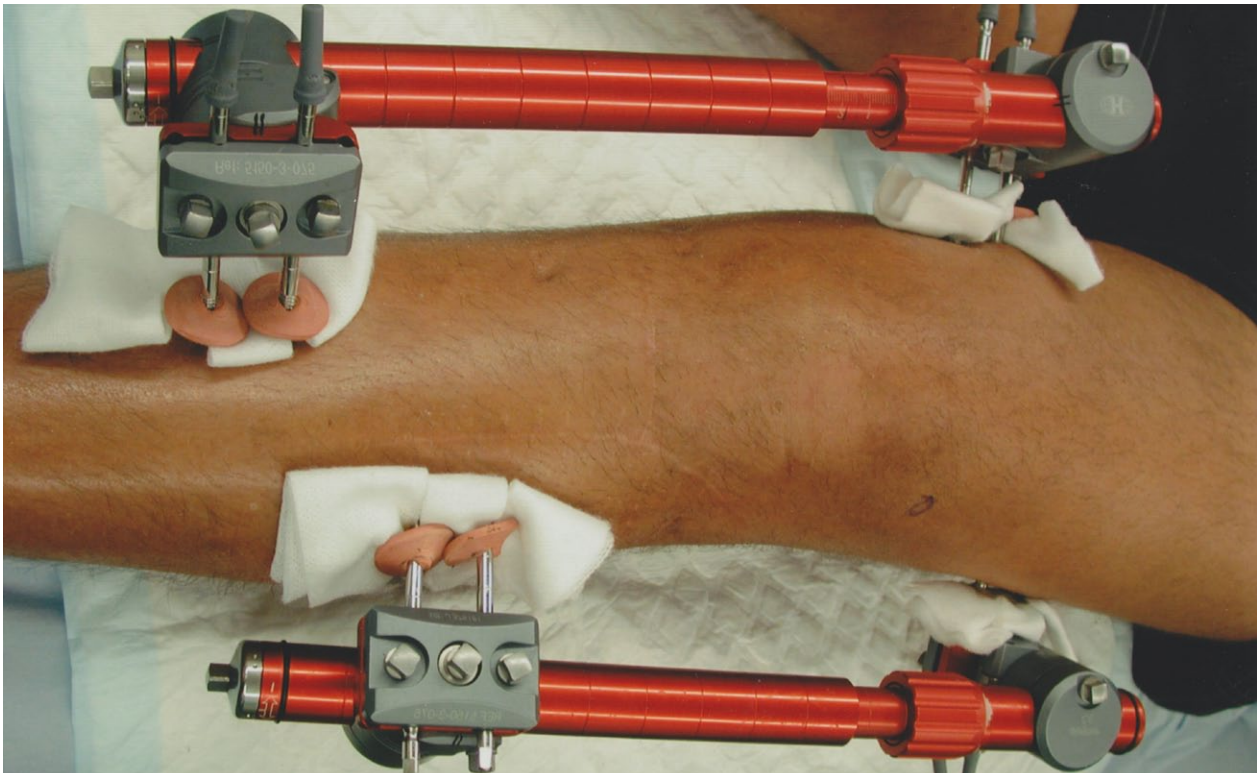
Achtergrond: Patiënten met leveruitzaaiingen van dikke darm kanker kunnen chirurgisch behandeld worden door middel van het wegsnijden van de uitzaaiingen (inclusief afknellen van bloedtoevoer lever lob i.v.m. beperken bloedverlies) of door lokale, hitte-geïnduceerde tumordoding (Radiofrequente Ablatie, RFA). Hierbij kan tijdelijk of langdurig zuurstoftekort (hypoxie) ontstaan.

Onlangs is door deze groep beschreven dat deze verlaagde zuurstofgehalte voor versnelde uitgroei zorgt van de levermetastasen. Aangetoond is dat hypoxie de kankerstamcelpopulatie in solide tumoren, die normaal voor een klein gedeelte van de tumorcellen uitmaakt, verhoogt en voor een agressiever groei patroon van deze cellen zorgt.

Doel/hypothese: De hypothese is dat het chirurgisch geïnduceerde zuurstoftekort de kankerstamcel (CSCs) populatie verhoogt in de dikke darm kanker leveruitzaaiingen en daarmee de oorzaak vormt voor de versnelde heruitgroei van deze tumoren na chirurgie.

Opzet van onderzoek: In een muis- en ratmodel is gebleken dat kankercellen rondom het door de RFA gedode weefsel agressiever zijn en sneller uitgroeien. Dit gebied wordt gekenmerkt door een laag zuurstofgehalte. Ditzelfde wordt gezien indien de bloedtoevoer wordt afgeklemd in een leverlob met uitzaaiingen van dikke darm kanker. Omdat aangetoond is dat door hypoxie en celschade de CSCs populatie in tumoren stijgt en voor een agressievere uitgroei zorgt, willen de onderzoekers kijken of zij inderdaad een verhoogd aantal CSCs in de tumoren kunnen waarnemen na chirurgie. Tot nu toe is er geen link beschreven tussen chirurgisch geïnduceerde hypoxie en de verhoogde aanwezigheid van CSCs.

Mens met externe fixateur



Titel studie: Gewrichtsdistractie als behandeling van experimentele artrose in de hond DEC nummer: 2007.III.02.029

Achtergrond: Uit eerdere klinische humane studies blijkt dat de behandeling van artrose, een degeneratieve gewrichtsaandoening, door middel van gewrichtsdistractie (tijdelijke ontlasting van het gewricht m.b.v. een externe fixateur, zie foto links, been mens) gunstige effecten laat zien op de korte en lange termijn.

De pijn vermindert sterk en functie neemt sterk toe. Daarnaast lijkt op basis van röntgenevaluatie en MRI-beelden gericht op kraakbeenevaluatie, een toename van kraakbeenvolume en -dikte te zien. Er zijn dus goed, doch indirecte, aanwijzingen dat er in de humane studies herstel van het beschadigde kraakbeen optreedt door gewrichtsdistractie.

Doel/hypothese: Het huidige onderzoek is gericht op het aantonen van kraakbeenherstel na behandeling door middel van gewrichtsdistractie en achterhalen van de mechanismen achter het gunstige effect in een experimenteel artrosemodel in de hond.

Opzet van onderzoek: Artrose wordt unilateraal geïnduceerd bij 33 honden. Na 10 weken artrose ontwikkeling wordt deze groep verdeeld in 3 groepen. Een controle groep (n=9), een groep met frame zonder distractie (n=9) en een groep distractie (n=15, detailfoto frame).

De framegroep zonder distractie is van belang aangezien het plaatsen van een frame van zichzelf effecten zou kunnen geven. De derde groep is de behandelde groep waarbij de effecten van de totale distractie gemeten worden.

Aangezien een goede belasting/beweging een voorwaarde is voor herstel is het van belang een voldoende aantal dieren in deze groep te hebben die goed bewegen (zie foto volgende pagina). Er wordt 10 weken distractie toegepast en de honden worden daarna 25 weken gevolgd. Uit dit onderzoek zal moeten blijken of deze behandeling daadwerkelijk resulteert in kraakbeenherstel zodat de behandeling bij de mens breder geïmplementeerd kan worden. Daarnaast zal een indruk verkregen worden welke mechanismen hieraan ten grondslag liggen zodat de behandeling bij de mens geoptimaliseerd kan worden.



Hond met externe fixateur uit distractiegroep.



Vergadering 26 mei 2010

Titel studie: The role of Maple endophytes in the etiology of equine atypical myopathy DEC nummer: 2010.III.05.062

De mogelijke rol van de inktvlekschimmel op esdoorn als oorzaak van atypische myopathie bij het paard

Achtergrond: Atypische myopathie treedt met name op bij paarden die buiten worden gehouden en komt vooral voor bij verslechtering van het weer in herfst en voorjaar. De aandoening treft paarden van alle rassen en leeftijden. In de herfst van 2009 trad de tot nu toe meest forse uitbraak van atypische myopathie op en de aandoening trof maar liefst 371 paarden afkomstig uit 10 verschillende EU landen, waarvan er maar liefst 265 stierven (inclusief tientallen in Nederland). De oorzaak van deze aandoening is tot op heden nog immer onbekend. Dankzij Utrechts onderzoek is nu wel een diagnostische test voor deze aandoening beschikbaar en nu is de inktvlekschimmel op esdoorn als mogelijke oorzaak in beeld gekomen.

Doel/hypothese: Het doel van dit onderzoek is de inktvlekschimmel op esdoorn als mogelijke oorzaak aan te tonen of juist uit te sluiten teneinde de preventie te vergroten van deze spierziekte en het zoeken naar een betere behandeling mogelijk te maken.

Opzet van onderzoek: De aandoening atypische myopathie heeft alleen een biochemische evenknie bij de mens, maar bij de mens is het een genetisch defect, terwijl de aandoening bij het paard verkregen is. Er zijn geen andere diersoorten met deze aandoening dan het paard. Bij een pony zal middels urine-onderzoek worden vastgesteld dat deze vrij is van de biochemische afwijking, waarna het dier water te drinken zal krijgen met Rhytisma acerinum extract. Vervolgens zal spierschade worden gevolgd middels frequent bloedonderzoek. Indien geringe spierbevangenheid optreedt, zal behandeld worden en anders zal het dier worden geëuthanaseerd. Het optreden van de aandoening kan worden gecontroleerd met een urineonderzoek.

Titel studie: Immunotherapie voor voedselallergie met recombinant Arah2 DEC nummer: 2010.III.05.064

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 of verbeterde therapieën te ontwikkelen.

Doel/hypothese: Het doel van het project is te analyseren in de muis hoe effectief een zuiver Arah2 eiwit, gemaakt in *L. lactis* bacteriën, de allergische reactie kan behandelen en of dit eiwit een verbeterde therapie geeft vergeleken met het meestal gebruikte mengsel van pinda-eiwitten.

Opzet van onderzoek: Muizen worden gesensitiseerd tegen pinda of microbieel arah2, gevolgd door immunotherapie (subcutane injecties) met microbieel Arah2. Hierna volgt een orale challenge met pinda om te zien of de immunotherapie effectief is geweest.

Titel studie: (Combinaties van) siRNA's om angiogenese te remmen
DEC nummer: 2010.II.05.065

Stopzetten van specifieke eiwit aanmaak met als doel het remmen van tumorgroei.

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 van onderzoek: 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: 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
DEC nummer: 2007.III.10.133/vervolg 4

Het effect van verschillende antitumor behandelingen op het vrijkomen van voorloper vaatwandcellen uit het beenmerg, en hun invloed op tumorgroei en -uitzaaiing.

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 stimuleren. 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 vaatwandcellen 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 van onderzoek: 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. De onderzoekers 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 studies in mensen opgezet worden en zo kan de behandeling hopelijk 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
DEC nummer: 2007.III.10.133/vervolg 5

Het effect van verschillende antitumor behandelingen op het vrijkomen van voorloper vaatwandcellen uit het beenmerg en hun invloed op tumorgroei en -uitzaaiing

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 stimuleren. 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 verstrekkende gevolgen hebben voor de behandeling

Doel/hypothese: De onderzoekers denken dat de voorloper vaatwandcellen 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 van onderzoek: De onderzoekers zullen de bevinding dat chemotherapie onder bepaalde omstandigheden kan leiden tot een toename van het aantal uitzaaiingen verder onderzoeken. Zij gebruiken hiervoor 2 modellen. In het eerste model wordt eerst chemotherapie toegediend en daarna tumorcellen. In dit model kan precies worden onderzocht welke cellen verantwoordelijk zijn en hoe die cellen kunnen worden geremd. In het tweede model laten de onderzoekers 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 krijgen in deze processen. Aan de hand van deze resultaten kunnen studies in mensen opgezet worden en zo kan de behandeling verbeterd worden.

Titel studie: Het effect van miRNA92a op angiogenese in tumor en tumorgroei na electroporatie DEC nummer: 2010.III.05.066

Achtergrond: Een groeiende tumor heeft bloedvaten nodig voor zuurstof en voedingsstoffen om verder te kunnen groeien en om uiteindelijk te kunnen metastaseren. Het is daarom van groot belang om de groei van de tumor te remmen door vorming van nieuw bloedvaten (angiogenese) naar de tumor toe te remmen. Het angiogenese proces wordt geremd door gebruik te maken kleine RNA's genaamd, microRNA, dat van nature voorkomt in gezonde cellen. Deze microRNA kunnen eiwitten die proangiogenetisch zijn in endotheel cellen (cellen waaruit de bloedvaten bestaan) remmen en daarmee dus ook het proces.

Doel/hypothese: miR92a zal in de tumor worden toegediend aan tumordragende muizen. Het effect van miRNA92a op angiogenese en de tumorgroei zal worden bestudeerd.

Opzet van onderzoek: Eerste week, inspuiten van Neuro 2A tumorcellen in A/J muizen. Tweede week, door middel van hele zwakke stroomstootjes, die bedoeld zijn om de werkzaamheid van miRNA's te bevorderen, miRNA92a toedienen. Dit wordt om de twee dagen herhaald. De tumorgroei zal iedere dag worden gemonitord. Na 5 behandelingen zullen de dieren worden gedood, waarna er naar de tumorangiogenese gekeken zal worden.

Titel studie: Gewrichtsschade ten gevolge van herhaalde gewrichtsbloedingen en het effect van het soort bloed-blootstelling (vervolg) DEC nummer: 2009.III.05.037

Achtergrond: Gewrichtsbloedingen ten gevolge van trauma of bij hemofiliepatiënten (stollingstoornis) kan tot ernstige gewrichtsschade leiden en zelfs tot invaliditeit tot gevolg hebben. Voorgaand onderzoek toont aan dat injecties met bloed in een hondenknij inderdaad leiden tot schade aan het kraakbeen. Deze schade is echter niet blijvend (in tegenstelling tot bevindingen in vitro laboratoriumonderzoek). Er lijken meerdere factoren mee te spelen, zoals het feit dat de duur van de blootstelling minder lang is dan in gewrichten van hemofiliepatiënten. Bovendien stolt gezond bloed waarschijnlijk in het gewricht, terwijl hemofiliebloed 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 versus niet-stollend bloed.

Opzet van onderzoek: Om dit aan te tonen willen de onderzoekers hondenknieën injecteren met: A) stollend bloed 2x per week gedurende 4 weken (n=5), B) stollend bloed 5x per week in week 1 en 4 (n=4) en C) niet stollend bloed 5x per week in week 1 en 4 (n=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 bloedinjecties te vinden zal zijn. Zowel in groep B als C verwachten de onderzoekers wel gewrichtsschade ten gevolge van de injecties waarbij de onderzoekers in groep C de meeste schade verwachten.

Titel studie: Combined treatment of PSC833 and irinotecan in colon cancer xenografts DEC nummer: 2010.III.05.067

Gecombineerde behandeling van dikke darm kanker met irinotecan en PSC833

Achtergrond: Een toenemend aantal mensen krijgt dikke darm kanker met leveruitzaaiingen. Het zijn met name de uitzaaiingen die de overleving bepalen. Echter, deze uitzaaiingen zijn maar moeilijk te behandelen en de prognose na uitzaaiingen is slecht. Chemotherapie is tot nu toe slechts beperkt in staat om de overleving te verbeteren na het uitzaaien van darmkanker. Een bekend chemotherapeuticum voor dikke darm kanker is irinotecan, maar de gewonnen overleving in patiënten met dikke darm kanker is slechts klein.

Doel/hypothese: Het doel van dit project is om aan te tonen dat een combinatie behandeling van xenografts (tumoren in muizen gevormd door injectie van humane dikke darm kankercellen) met irinotecan en het middel PSC833 in staat is tumoren te doden of tumorgroei te remmen.

Opzet van onderzoek: De respons van tumorcellen op chemotherapie 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 respons op chemotherapie. Daarom willen de onderzoekers tumoren laten opgroeien onder de huid van muizen en deze muizen behandelen met irinotecan en PSC833 om zo de response van de tumor op deze middelen te kunnen volgen.

Titel studie: Het leren en oefenen van toedieningsmethoden bij muizen DEC nummer: 2010.III.05.068

Achtergrond: Deze onderzoeksgroep doet ieder jaar belangrijk dierexperimenteel onderzoek naar de behandeling van kanker.

Doel/hypothese: Het doel van dit project is het leren en oefenen van toedieningsmethoden bij muizen, omdat sommige leden van deze onderzoeksgroep deze nog niet kunnen uitvoeren.

Opzet van onderzoek: Het is niet mogelijk om in vivo technieken te leren zonder het gebruik van echte dieren. De verschillende toedieningsvormen zullen door een ervaren persoon geïnstreerd worden.

Titel studie: FXR activation has a positive effect against the accelerated outgrowth of liver tumors following radiofrequency ablation (RFA) DEC nummer: 2010.III.05.069

Het voorkomen van versnelde hergroei van leveruitzaaiingen van dikke darm kanker na hitte geïnduceerde tumor doding door het stimuleren van het FXR eiwit in de lever

Achtergrond: Voor patiënten met leveruitzaaiingen die niet verwijderd kunnen worden is er een alternatieve behandeling in de vorm van lokale, hitte-geïnduceerde tumordoding (Radiofrequente Ablatie, RFA). Een nadeel van deze behandeling is het snel terugkomen van de tumor. Bekend is dat een eiwit (Farnesoid X Receptor:FXR) in levercellen indien het

‘aan’ gezet wordt, ontsteking kan remmen en het opnieuw aangroeien van leverweefsel kan bevorderen. Tevens blijkt het een remmende werking te hebben op de ontwikkeling van dikke darm en leverkanker. Vanwege deze effecten willen de onderzoekers bestuderen wat het invloed van dit eiwit is als het geactiveerd wordt op RFA behandelde leveruitzaaiingen van dikke darm kanker.

Doel/hypothese: Stimulatie van FXR in lever cellen kan de versnelde heruitgroei van RFA behandelde leveruitzaaiingen van dikke darm kanker remmen.

Opzet van onderzoek: In een muizenmodel is gebleken dat tumor die rondom het door de RFA gedode (en dus zuurstof arme) weefsel agressiever is en sneller uitgroeit. Hierbij blijkt hypoxie en inflammatie een rol te spelen. Door tijdens de RFA behandeling bij muizen oraal dagelijks een middel te geven, welke een ontstekingsremmend eiwit in levercellen stimuleert, hopen de onderzoekers de versnelde uitgroei tegen te kunnen gaan. Eerst zullen de onderzoekers een pilotexperiment doen op Balb/C muizen daar het RFA model hierop gebaseerd is. Vervolgens wordt dit experiment herhaalt op C57BL/6J muizen (met de daarbij behorende MC38 tumor cellijn), omdat voor dit type muis een variant bestaat waarbij dit eiwit is uitgeschakeld.

Titel studie: Physiological, morphological, and molecular biological studies on the endocrine regulation of spermatogenesis in fish

DEC nummer: 2007.III.05.073

Hormonale regulatie van de zaadcelvorming bij vissen

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 spermïën); 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 weinig bekend over de eigenschappen van de niche (bv. welke boodschapperstoffen zijn aanwezig, wat is de werking van deze moleculen, en hoe wordt hun productie aangestuurd). Men gaat ervan uit dat een belangrijke bron voor de signaalstoffen somatische cellen in de testis zijn, zoals de Leydig cellen (productie van geslachtshormoon [m.n. androgenen en van een groeifactor en zijn receptoren [INSL3]) en de Sertoli cellen (productie van groeifactoren); 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. Hormonen uit de hypofyse, FSH en LH kunnen indirect (via de Leydig en Sertoli cellen), het delingsgedrag van de SSCs beïnvloeden. Een deel van het onderzoek richt zich daarom op de effecten van LH en FSH, via de Leydig en Sertoli cellen, op het delingsgedrag van de SSC en verdere stappen in de spermatogenese. Ook twee methodische aspecten zijn belangrijk. Ten eerste kan bij vissen – i.t.t. zoogdieren – de zaadcelvorming ook in primaire weefselcultuur bestudeerd worden. De onderzoekers hebben een testis weefselkweekstelsel voor de zebravis ontwikkeld dat ze in staat stelt een groot deel van het geplande onderzoek in weefselkweek uit te voeren. 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 gelegeerde) testis van een ander dier (recipiënt) verplaatst. Alleen SSCs zijn vervolgens in staat om de zaadcelvorming (genetisch afkomstig van de donor) in te testis van recipiënt te laten herstarten. Transplantatiemodellen zijn (met één uitzondering) alleen bij sommige zoogdier soorten beschikbaar. Werk aan de verdere ontwikkeling van een dergelijk model bij de zebravis zal doorgaan.

De verwachte resultaten zijn van belang voor twee velden: basaal onderzoek naar de endocriene regulatie van SSCs/spermatogenese, en toegepaste aspecten mbt de inzetbaarheid van resultaten verkregen bij de zebravis voor toepassing in de aquacultuur biotechnologie.

Doel/hypothese: 1. Gebruik van het zebravis testis weefselkweek systeem 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; 2. Verdere ontwikkeling van een SSC transplantatie methode bij de zebravis.

Opzet van onderzoek: ad 1) screening van zebravis weefsel voor de expressie van INSL3 en zijn receptoren; incubatie van zebravis testis weefsel gedurende 1-7 dagen ten einde de effecten van verschillende hormonen/groefactoren op testis morfologie, fysiologie, en genexpressie te bestuderen; ad 2) voorbehandeling van recipiënten (busulfan) om de endogene spermatogenese te remmen; donor cellen worden verzameld van vasa-eGFP transgene dieren.

Titel studie: Safety of 5 mg/kg oral prednisolon in treatment of Airway Inflammatory disease (AID) in horses

DEC nummer: 2010.III.05.070

Onderzoek naar de veiligheid van 5 mg/kg prednisolon in de behandeling van AID, een respiratoire ziekte, bij paarden

Achtergrond: Comform het advies van de EMEA (European Medicines Agency) dient een dosering, hoger dan de bedoelde effectieve dosering, getest te worden om de veiligheid van een veterinaire onderzoeksgeneesmiddel te kunnen beoordelen.

Doel/hypothese: De proef is opgezet om de veiligheid van een dagelijkse dosering van 5 mg/kg prednisolon in 4 gezonde paarden te testen gedurende 14 dagen en deze te vergelijken met de doeldosering van 1 mg/kg/dag in 4 andere gezonde paarden.

Opzet van onderzoek: Het onderzoek is opgezet om bovenstaand doel te bewijzen, en het is verplicht volgens de EU-richtlijnen om dit in vivo te onderzoeken alvorens een aanvraag kan worden gedaan voor registratie van het geneesmiddel. Het advies van de EMEA heeft al tot een behoorlijke inperking van het aantal dieren geleid.

Vergadering 23 juni 2010

Titel studie: Assessing the independent role of E2F7 and E2F8 during skin carcinogenesis
DEC nummer: 2010.III.06.072 (was 2009.III.10.106)

De onafhankelijke rol van E2F7 en E2F8 bij het ontstaan van huidkanker

Achtergrond: De huid is een belangrijk orgaan dat het lichaam beschermt tegen invloeden van buitenaf. Voor het in stand houden van de huid is het nodig dat huidcellen op de juiste wijze delen en differentiëren. Verstoring van de balans veroorzaakt verschillende ziektes waaronder huidkanker. De onderzoekers hebben twee eiwitten ontdekt die een cruciale rol spelen in verschillende processen van celdeling en die in ruime hoeveelheid aanwezig zijn in de huid. Recente resultaten tonen aan dat deze eiwitten erg belangrijk zijn bij het remmen van tumorgroei en bij het veranderen van tumoren in meer kwaadaardige vormen. De rol van de afzonderlijke eiwitten in de ontwikkeling van huidkanker is echter nog niet ontdekt.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is de specifieke rol van ieder eiwit in de ontwikkeling van huidkanker te ontdekken

Opzet van onderzoek: Ontwikkeling van tumoren is een zeer complex proces dat afhankelijk is van verschillende factoren en waarbij de micro-omgeving (ontsteking, vorming van bloedvaten etc.) een essentiële rol spelen. Proefdierexperimenten zijn essentieel om dit proces te kunnen begrijpen, omdat in vitro systemen niet voorzien in het bestuderen van de interactie met deze factoren. Daarnaast kunnen de twee eiwitten, die de onderzoekers recent gevonden hebben, de progressie van tumoren naar kwaadaardige vormen bevorderen als ook het verspreiden naar andere delen van het lichaam (dit proces staat bekend als metastasering). Deze zaken kunnen niet met een in vitro systeem bestudeerd worden.

Titel studie: Reductie optreden bijniertumoren door gebruik van deslorelin als alternatief voor castratie bij fretten

DEC nummer: 2010.III.06.073 (was 2008.III.08.085)

Achtergrond: Bijniertumoren behoren tot de meest voorkomende tumoren bij fretten. Op dit moment wordt verondersteld dat operatieve castratie een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van deze tumoren. Chemische castratie met een hormoonpreparaat zou de stimulatie op het ontstaan van deze tumoren kunnen voorkomen. Met dit onderzoek wordt getracht hier een antwoord op te geven.

Doel/hypothese: Hypothese: Bij fretten welke een deslorelin implantaat krijgen, neemt het aantal bijniertumoren met de helft af in vergelijking bij fretten welke operatief gecastreerd worden.

Opzet van onderzoek: Twee groepen van elk 13 dieren worden gedurende 6 jaar vervolgd. De fretten uit groep 1 worden operatief gecastreerd, terwijl de fretten uit de andere groep 1 keer per 2 jaar een hormoonpreparaat krijgen toegediend. De bijniereen worden jaarlijks met behulp van echo in beeld gebracht. Tevens wordt jaarlijks urine / bloed onderzocht om te zien of een actieve bijniertumor aanwezig is. Na het overlijden van de fretten wordt de omvang van de bijniereen genoteerd en worden de bijniereen o.a. onder de microscoop onderzocht.

Titel studie: Farmacokinetische studies van paclitaxel-beladen micellen in muizen na intraveneuze toediening aan C57Bl/6J muizen

DEC nummer: 2010.III.06.074, was 2008.III.05.046/vervolg 2

Weefselverdeling van paclitaxel bevattende bolletjes in muizen na eenmalige of herhaalde toediening

Achtergrond: Vaste tumoren worden bestreden met antikankermiddelen die zware bijwerkingen in gezond weefsel veroorzaken. Door het insluiten van deze middelen in nanodeeltjes worden de toxische effecten in gezond weefsel voorkomen en wordt de tumorbestrijding verbeterd.

Doel/hypothese: Het doel is de lichaamsverdeling van uitscheidingsnelheid van paclitaxel beladen bolletjes te bestuderen na eenmalige en herhaalde toediening in de bloedbaan.

Opzet van onderzoek: Het antikankermiddel paclitaxel zal via verschillende manieren in de bolletjes worden ingesloten en via de bloedbaan worden toegediend aan muizen. Aansluitend zal de bloedspiegel, de weefselaccumulatie en de afgiftesnelheid van paclitaxel uit de bolletjes evenals de uitscheidingsnelheid worden bepaald.

Titel studie: Onderwijsprogramma GDL

DEC nummer: 2010.III.06.075, was 2008.III.01.012/vervolg 1

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.

Opzet van onderzoek: 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 kwaliteitssysteem ISO 9001, beschreven protocollen voor de individuele handelingen.

Titel studie: Anti-cancer therapy with beta-Glucuronidase and Doxorubicin prodrug in murine intraperitoneal cancer models

DEC nummer: 2010.III.06.076

Beta-glucuronidase en Doxorubicin prodrug als anti-kanker therapie in intraperitoneale kanker modellen

Achtergrond: Tot op heden is er nog geen veilige en effectieve behandeling voor kanker. In deze studie zal er gekeken worden naar 'gen gerichte enzym prodrug therapie'. Hierbij wordt een gencodering voor een vreemd enzym geïntroduceerd, welke expressed zal worden door de kankercellen. Dit stelt cellen in staat om een niet-actieve niet-toxische prodrug om te zetten in een actieve variant welke de kankercellen kan doden. Veiligheid van deze genoverdracht systemen is een belangrijk issue. Polymeren zijn veel belovende synthetische dragers voor genoverdracht met minimale toxiciteit. Recent zijn er binnen deze afdeling een aantal polymeren vectoren ontwikkeld welke in vitro veelbelovende zijn.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is de effectiviteit van verschillende polymeer gebaseerde DNA afgifte systemen volgens het principe van 'gen gerichte enzym prodrug therapie' te testen in intraperitoneale kanker modellen in muis. De hypothese is dat de anti-tumor effectiviteit van polymeren DNA complexen veel hoger is dan van 'naakt' DNA.

Opzet van onderzoek: Dag 0: intraperitoneale injectie tumorcellen in donordieren;
Dag 21: Euthanaseren donordieren en intraperitoneale darmspoeling donordieren om kankercellen te verzamelen. Intra-peritoneale injectie kankercellen in behandelgroepen;
Dag 42: Intraperitoneale injectie polymeren DNA complexen in behandelgroepen;
Dag 44: Intraperitoneale injectie prodrugs van Doxorubicin in behandelgroepen;
Dag 51: Onder anesthesie brengen voor Bioluminescentie imaging en daarna euthanaseren.

Titel studie: Reguleerbare activatie van mutant Notch1 eiwit DEC nummer: 2010.III.06.077

De rol van Notch1 signalering in de ontwikkeling van kanker

Achtergrond: Notch1 is een eiwit dat betrokken is bij verschillende kankers waaronder darmkanker. Door middel van een muismodel kan de rol van Notch1 in de ontstaanswijze en verloop van darmkanker worden nagebootst. Met de aan het Notch eiwit gekoppelde fluorescente merkers kunnen de abnormale cellen gevolgd worden in hun transitie van darmpitheelcel naar carcinoom en geïsoleerd worden uit muizen waardoor hun gedrag en specifieke activiteit in het laboratorium kunnen worden bestudeerd. In dit muismodel is het tevens mogelijk om de activiteit van Notch1 aan-en-uit te zetten waardoor in elk stadium van kanker bepaald kan worden of Notch remming effect heeft op het ziekte verloop.

Doel/hypothese: Om het Notch1 eiwit tot expressie te laten komen is het noodzakelijk dat er een verandering in het DNA plaatsvindt ten gevolge van het eiwit Cre. Door de muizen bloot te stellen aan virus dat het gen voor het Cre eiwit draagt, kan deze verandering plaatsvinden. Eerst moet er bewezen worden dat het principe van het muismodel werkt. Hierna kan dit experimentele muismodel mogelijk voor preklinische doeleinden worden toegepast.

Opzet van onderzoek: De muizen zullen virus die het Cre gen bevat toegediend krijgen. Dit zal leiden tot expressie van Notch in verschillende weefsels. Door gebruik te maken van het aan- en uitzetten van Notch1 door middel van het stofje doxycycline en een histologische analyse zal de expressie van Notch kunnen worden gedetecteerd. Deze proef zal eenvoudig laten zien of het gemodificeerde Notch1 gen functioneel is zoals verwacht.

Vergadering 14 juli 2010

Titel studie: Carbamazepine geïnduceerde overgevoeligheid

DEC nummer: 2010.III.07.078

Achtergrond: Medicijnallergie is de belangrijkste oorzaak voor het mislukken van nieuw ontwikkelde medicijnen. Dit wordt pas vaak in een laat stadium ontdekt en 5-20% van patiënten lijdt aan de een of andere vorm van medicijnallergie. Hoe deze ongewenste reacties op medicijnen ontstaan is grotendeels onbekend. Het medicijnallergie-onderzoek binnen IRAS, faculteit Diergeneeskunde, richt zich op verkrijgen van meer kennis omtrent mechanismen om betere voorspellende modellen te ontwikkelen. Carbamazepine is een anti-epilepticum waarvan bekend is dat het overgevoeligheid kan veroorzaken.

Doel/hypothese: Onderzoeken hoe carbamazepine overgevoeligheidsreacties veroorzaakt.

Opzet van onderzoek: Daartoe worden muizen blootgesteld aan carbamazepine en vervolgens wordt de immuunrespons gemeten. Tevens worden muizen eerst oraal blootgesteld aan carbamazepine om te bepalen of dit de immuunrespons verergert. Met verkregen kennis wordt ook getracht voorspellende modellen voor medicijnallergie te ontwikkelen.

Titel studie: In vivo evaluation of a synthetic scaffold, Trufit CB plug, implanted into osteochondral defects and compared with empty defects, using an equine model: a pilot-study

DEC nummer: 2010.III.07.079

Trufit CB plugs, een synthetisch biomateriaal, ter behandeling van kraakbeendefecten: een vergelijkende in vivo paardenstudie

Achtergrond: Gewrichtskraakbeen kan maar heel beperkt uit zichzelf herstellen. Chirurgische technieken zijn noodzakelijk om de kraakbeenheling te optimaliseren en daarbij tot functioneel herstel te komen. Het gebruik van bioabsorbeerbare materialen voor het herstel van kraakbeendefecten is recent onderzocht geweest in meerdere laboratoria en preklinische onderzoeken. Het verkregen herstelweefsel na implantatie van deze biomaterialen, bezit structurele en biomechanische eigenschappen die vergelijkbaar zijn met het originele weefsel. Trufit CB (Cartilage/Bone) plugs zijn commercieel verkrijgbare biomaterialen die vergelijkbaar opgebouwd zijn als bot-kraakbeen plugs en gemakkelijk bruikbaar zijn.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie bij paarden: onderzoeken of het gebruik van Trufit CB plugs mogelijk is voor het behandelen van kraakbeenletsels en bot-kraakbeenletsels ter hoogte van het kniegewricht, in zowel gewichtsdragende als niet-gewichtsdragende delen van het gewricht.

Opzet van onderzoek: In proefpaarden gaan de onderzoekers Trufit CB plugs implanteren in defecten ter hoogte van de gewichtsdragende en niet-gewichtsdragende delen van het kniegewricht, met de bedoeling dit klinisch te kunnen toepassen bij het paard. Het paardenmodel om kraakbeenherstelmethodes te evalueren blijkt tevens een ideaal model te zijn voor de mens. Gewrichtskraakbeen bij paarden heeft meerdere vergelijkbare eigenschappen als dat van de mens en daardoor kunnen bepaalde methodes voor herstel van kraakbeendefecten op basis van resultaten uit dergelijke studies gebruikt worden.

Titel studie: Therapie voor voedselallergie: kinetiek Tregs en adoptieve transfers

DEC nummer: 2010.III.07.080, was 2010.III.02.027

Mechanismen en therapie voor voedselallergie: AhR liganden

Achtergrond: Voedselallergie treedt op bij 5% van de kinderen en bij zo'n 2% van de volwassenen. Er zijn geen therapieën voor handen 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 profylactische en therapeutische mogelijkheden. Het proefdieronderzoek (in muizen) 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.

Doel/hypothese: Uit de literatuur blijkt dat Arylhydrocarbon receptor liganden (bv dioxine) immunologische processen in het lichaam kunnen beïnvloeden. Voorgaande studies in muizen hebben laten zien dat TCDD (AhR ligand) voedselallergie kan onderdrukken. In deze specifieke aanvraag zal het mechanisme wat hierbij een rol speelt worden onderzocht (bv. de celtypen die een rol spelen in deze onderdrukking).

Opzet van onderzoek: Het proefdieronderzoek wordt gedaan om fundamentele aspecten van het afweersysteem van de darm te bestuderen in relatie tot modulatie van voedselallergische reacties. Daarom wordt gebruik gemaakt van een muis-model voor pinda allergie. De muizen zullen allergisch gemaakt worden voor pinda en worden behandeld met TCDD en een antilichaam dat bepaalde celtypen verwijderd. Zo kan het mechanisme worden onderzocht. Verder zullen muizen allergisch worden gemaakt voor pinda en behandeld worden met TCDD. Miltcellen van deze muizen zullen dan worden overgespoten in andere muizen om te onderzoeken of het onderdrukkende effect van TCDD op de pinda-allergische reactie kan worden overgedragen.

Titel studie: Orientation study to investigate the pharmacokinetic of IFN-2a given subcutaneously as a single administration of one test implant formulation, or as a 3-injection regimen of the drug as a solution

DEC nummer: 2010.III.07.081

IFNalpha2a farmakinetiek gegeven als enkele subcutane dosis of als 3 afzonderlijke doses

Achtergrond: De toediening van Interferon bij patiënten lijdend aan o.a. chronische B- en C-hepatitis en enkele vormen van leukemie, heeft enkele nadelen, waarvan griepachtige symptomen de meest voorkomend zijn. Daarnaast wordt de effectiviteit aanzienlijk verminderd door de vorming van neutraliserende antilichamen. De ontwikkeling van nieuwe toedieningsmethoden is daarom nodig om de Interferon-gerelateerde neveneffecten te verminderen en de efficiency van de behandelingsmethode te verbeteren.

Doel/hypothese: Het doel is te bestuderen of een enkele, subcutane toegediende dosis Interferon-alpha in de vorm van een implantaat de neveneffecten van de gebruikelijke toedieningsmethode (drie opeenvolgende subcutane doses) zou kunnen verminderen.

Opzet van onderzoek: In deze studie wordt humaan Interferon alpha-2a toegediend op twee verschillende manieren: als drie opeenvolgende subcutaan gegeven doses, of dmv een enkele subcutane implantatie van een nieuw ontwikkeld met Interferon alpha-2a geladen implantaat. De studie wordt uitgevoerd in transgene muizen die humaan Interferon alpha tot expressie brengen. Er zal worden gekeken naar de vorming van tegen IFN alpha gerichte antilichamen en enkele fysieke parameters (o.a. het mogelijk effect op de injectie/implantatieplek).

Titel studie: Patella luxatie bij de hond: chirurgische behandeling

DEC nummer: 2010.III.07.082

Achtergrond: Bij veel hondenrassen komt dislocatie (ontwrichting) van de knieschijf uit de groeve van het dijbeen voor (patellaluxatie), waardoor het betreffende achterbeen permanent of frequent niet te belasten is. Dit onvermogen het achterbeen (in 15% beiderzijds) te belasten en te kunnen springen in combinatie met de schade van het gewrichtskraakbeen resulterend in pijnlijke artrose, maakt patellaluxatie tot een belangrijke orthopedische aandoening bij gezelschapsdieren. Naast fokmaatregelen en genetisch onderzoek naar de vererving, dient er een adequate chirurgische behandelingsmethode te worden ontwikkeld en te worden geëvalueerd nog voordat deze methode bij patiënten kan worden toegepast.

Doel/hypothese: Doel: Door de groeve van het dijbeen waarin de knieschijf hoort te liggen als blok naar boven toe (proximaal) te verplaatsen, wordt een diepere groeve met zijn oorspronkelijke kraakbeenbekleding gecreëerd.
Hypothese: Trochlea-blok repositie techniek biedt een goed resultaat bij correctieve behandeling van patellaluxatie en leidt niet minder artrose in het kniegewricht dan de huidige techniek.
Opzet van onderzoek: Bij proefhonden (Beagles) wordt eenzijdig een bloksectie uitgevoerd van de groeve en deze wordt naar proximaal verplaatst. Dit wordt vergeleken met de huidige techniek om de groeve te verdiepen. Röntgenologisch zichtbare artrose wordt op 4 maanden na operatie beoordeeld. Zes weken na operatie van de rechterknieën, wordt de linkerknieën geopereerd. De locomotie van de honden wordt geoordeeld aan de hand van grondreactiekrachten analyse. Vier maanden na de tweede operatie worden de honden geëuthanaseerd en worden de knieën histopathologisch onderzocht op de mate van ontwikkeling van artrose. Gedurende de postoperatieve periode krijgen de honden hokrust en pijnstilling.

Obese muis (li) naast een normale kooigenoot (re)



Titel studie: CD1d gemedieerde vetweefsel inflammatie bij obesitas DEC nummer: 2010.III.07.083

De rol van CD1d in de vetweefselontsteking bij obesitas en met obesitas geassocieerde suikerziekte

Achtergrond: Obesitas gaat gepaard met een sterke toename van ontstekingscellen in het vetweefsel. Deze ontstekingscellen spelen een belangrijke rol bij de productie van ontstekingsstoffen die uiteindelijk in de bloedbaan terecht komen en het risico van patiënten op hart- en vaatziekten vergroten. Tot op heden is onbekend hoe de ontstekingscellen in het vetweefsel terechtkomen. De onderzoekers denken dat het CD1d eiwit, dat vetten kan presenteren aan ontstekingscellen, een belangrijke rol speelt bij het aantrekken van de ontstekingscellen naar het vetweefsel.

Doel/hypothese: - Onderzoeken of het CD1d eiwit een belangrijke rol speelt bij het aantrekken van ontstekingscellen naar het vetweefsel bij obesitas. - Onderzoeken of het CD1d eiwit een belangrijke rol speelt bij het ontwikkelen van obesitas geassocieerde suikerziekte (Diabetes Mellitus type II).

Opzet van onderzoek: Muizen met en zonder het CD1d eiwit (knockout muizen voor CD1d) worden 20 weken lang op een normaal dieet of een vet dieet gezet. Gedurende de 20 weken wordt gemonitord of de muizen suikerziekte (Diabetes Mellitus type II) ontwikkelen. Aan het einde van de 20 weken worden de muizen geëuthanaseerd en wordt onderzocht of muizen zonder CD1d minder ontstekingscellen in hun vetweefsel hebben. Tenslotte wordt de relatie tussen het aantal en type ontstekingscellen in het vetweefsel van de muizen en het eventueel ontwikkelen van suikerziekte onderzocht.

Foto: Links een obese (muis met overgewicht) muis (geplaatst bovenop de thuiskooi) naast een normale kooigenoot. Deze muis wordt gebruikt om de relatie tussen obesitas en suikerziekte te onderzoeken. De DEC-ABC discussieert regelmatig over onderzoek naar lifestyle ziektes, zoals obesitas. Bij deze testen worden muizen gebruikt met het ob-gen. Dit gen zorgt ervoor dat de dieren het stofje leptine niet aanmaken, waardoor ze honger houden en blijven dooreten en dus veel te dik worden. Er wordt in Nederland veel onderzoek verricht naar obesitas en dan met name gericht op het helpen van het "obese" slachtoffer". Dat mensen ook de keus hebben om cafeteria-voedsel te vermijden en dus niet te gaan lijden aan overgewicht en vetzucht, lijkt naar de achtergrond te verdwijnen.

Titel studie: Validatie muismodel koemelk-allergie dmv ringstudy; fase 2 DEC nummer: 2010.III.07.084, was 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 koemelkeiwitten. 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 voor koemelkallergie.

Opzet van onderzoek: Muizen zullen op 4 verschillende locaties gevoelig gemaakt worden voor twee doseringen koemelkeiwit. In deze vervolgstudie wordt een extra groep dieren meegenomen waarin onderzocht wordt of een extensief hydrolysaat (=geknipt whey eiwit) de muizen nog gevoelig kan maken voor koemelk. Dit is onderdeel van een onderzoek naar de allergische en/of beschermende eiwitten in koemelk en koemelkproducten.

Titel studie: Topicale toepassing van carbimazole, een veilige en werkzame behandeling van hyperthyreoïdie bij de kat?

DEC nummer: 2010.III.07.085

Topicale toepassing van carbimazole, een veilige en werkzame behandeling voor hyperthyreoïdie bij de kat?

Achtergrond: Hyperthyreoïdie (een overmaat aan schildklierhormoon) is een veel voorkomende aandoening bij oudere katten. Er zijn verschillende mogelijkheden om dit te behandelen en toediening van carbimazole-zalf op de binnenkant van het oor is er een van. Uit sommige onderzoeken blijkt dat de zalf niet door de huid wordt opgenomen, terwijl uit andere studies blijkt dat de hoeveelheid van het schildklierhormoon in het bloed na toediening wel afneemt. Er is echter nog niet onderzocht of het medicijn in het bloed komt door opname door de huid of dat de katten het op een andere manier opnemen, bijvoorbeeld tijdens het wassen door oplikken.

Doel/hypothese: Het doel van het onderzoek is om te kijken of carbimazole-zalf door de huid van het oor kan worden opgenomen. Tevens wordt bij een ander onderdeel van hetzelfde onderzoek gekeken hoe veilig het gebruik van de zalf is voor de gezondheid van de mens. Het uiteindelijke doel van het onderzoek is registratie van het medicijn.

Opzet van onderzoek: Er zullen 6 katten nodig zijn waarbij de zalf een week lang, twee maal daags, aan de binnenkant van het oor wordt gesmeerd. Ze dragen een kap zodat ze zichzelf niet kunnen wassen. Er wordt bloed afgenomen om te kijken of het medicijn in het bloed is gekomen. Als het in het bloed is gekomen weet men dus dat er opname door de huid heeft plaats gevonden. De katten zullen later nog een week de zalf krijgen met kleurstof, maar dan zonder kap. Op deze manier wordt onderzocht of de katten de kleurstof over de vacht verspreiden als ze zich gewoon kunnen wassen. Bij een ander deel van het onderzoek zal gekeken worden naar de veiligheid voor de mens. Hiervoor zijn geen proefdiere nodig.

Titel studie: Validation of the CX2C marker in healthy dogs receiving cartilage as a part of their meal

DEC nummer: 2010.III.07.086

Bepalen van de toepasbaarheid van een (CX2C-)test voor hondenras met artrose

Achtergrond: Doel is om te achterhalen of dieetinvloeden een rol spelen bij een nieuwe test voor de vroegtijdige diagnose van gewrichtsslijtage, waarbij afbraakproducten van gewrichtskraakbeen in bloed en urine worden bepaald. Gewrichtsslijtage is een veelvuldig voorkomend ziektebeeld bij de hond en vroegtijdige diagnostiek d.m.v. C2CX bepaling kan helpen bij het stellen van de diagnose bij kreupele honden, waarna de oorzaak kan worden vastgesteld om vervolgens een adequate therapie in te stellen. Voederbestanddelen (zoals kraakbeen in de grondstoffen van hondenvoer) zouden een storende invloed kunnen uitoefenen op de bepaling, waardoor deze test waardeloos is voor gebruik in de diergeneeskunde.

Doel/hypothese: Aantonen of dieetinvloeden een rol spelen bij gebruik van de CX2C kits bij honden

Opzet van onderzoek: 8 honden zullen worden gevoerd met een kraakbeen vrij dieet (= zelfbereid gebalanceerd dieet). Aan het begin en aan het eind van een 2-weekse periode wordt er bloed afgenomen voor onderzoek op kraakbeenafbraakproducten. Vervolgens krijgen deze honden een aanvulling op hun dieet waarin kraakbeen van slachtdieren. Op dag 1 wordt bloed en urine afgenomen op verschillende tijdstippen om te zien of de spiegel van kraakbeenafbraakproducten toeneemt; de waarden zullen worden vergeleken bij bloed en urine van patiënten met OA als referentiewaarden van de patiëntengroep. Tijdstip van maximale concentratie CX2C zal worden gebruikt om vervolgens de test te herhalen met 5 commercieel hondenvoeders.

Titel studie: Liposomal targeting of anti-platelet drugs (was 2009.III.11.117)
DEC nummer: 2010.III.07.087

De effectiviteit van plaatjesremmers bevattende dragersystemen in de behandeling van kanker

Achtergrond: Bloedplaatjes spelen een belangrijke rol in het behouden van de integriteit van bloedvaten in tumoren.

Door de functie van bloedplaatjes lokaal te verstoren, zal de integriteit van bloedvaten ook verstoord raken. Hierdoor zal er een bloeding in de tumor optreden, waardoor de toevoer van voedingsstoffen en zuurstof verslechterd. Een tekort aan deze voedingsstoffen leidt tot sterfte van de tumorcellen

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. Door op deze manier plaatjesremmers naar tumoren te brengen, zal de functie van bloedplaatjes daar verslechteren. Dit leidt tot sterfte van tumorcellen

Opzet van onderzoek: 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 waar verstoring van de vasculatuur het doel is, is het gebruik van levende dieren onmisbaar.

In dit onderzoek brengen de onderzoekers tumorcellen in bij muizen, waardoor zij een tumor zullen ontwikkelen.

Daarna behandelen ze deze muizen met medicijnen die zodanig gemaakt zijn dat ze een specifieke ophoping in tumorweefsel zullen laten zien.

Titel studie: Graft-versus-Tumor (GvT) effecten bij de toepassing en regulatie van immuuntherapie voor de behandeling van hematologische tumoren

DEC nummer: 2010.III.07.088 (was 2009.III.12.120)

Ontwikkeling van effectieve en veilige immuuntherapie voor verschillende soorten kanker

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 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 van 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.

Titel studie: NK cel immuuntherapie voor de behandeling van hematologische tumoren (pilot)

DEC nummer: 2009.III.12.120

Ontwikkeling van effectieve en veilige immuuntherapie voor de behandeling van verschillende soorten bloedkanker

Achtergrond: Bloed- en beenmergkanker kunnen 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 stamceltransplantatie. In muizen is aangetoond dat dit ongewenste neveneffect mogelijk bestreden kan worden door toediening van gespecialiseerde cellen van het im-

muunsysteem. Doel van deze aanvraag is het onderzoeken of de zogenaamde natural killer (NK) cellen hiervoor gebruikt kunnen worden. De veronderstelling is dat de NK cellen een antitumor effect kunnen hebben, terwijl ze niet de afstotingsreactie op de normale weefsels vertonen.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen ontwikkeling van efficiënte en veilige immuuntherapie met cellen een stap dichterbij 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.

Opzet van onderzoek: In muizen, met een verzwakt afweersysteem, kunnen humane multipel myeloomcellen (MM) na toediening 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. In dit experiment worden na inspuiting van de NK cellen intraperitoneaal ook NK ingespoten. De overleving van de MM cellen wordt met bioluminescentie (BLI, zie beschrijving procedure hieronder) gevolgd op dag 0, 1 en 2. Aan het einde van de derde BLI worden de dieren gedood. Alle cellen (MM cellen en NK cellen) die zich in de buikholte bevinden, worden geoogst en vervolgens geanalyseerd.

Titel studie: NK cel immuuntherapie voor de behandeling van hematologische tumoren (pilot) DEC nummer: 2009.III.12.120

Ontwikkeling van effectieve en veilige immuuntherapie voor de behandeling van verschillende soorten bloedkanker

Achtergrond: Bloed- en beenmergkanker kunnen 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 stamceltransplantatie. In muizen is aangetoond dat dit ongewenste neveneffect mogelijk bestreden kan worden door toediening van gespecialiseerde cellen van het immuunsysteem. Doel van deze aanvraag is het onderzoeken of de zogenaamde natural killer (NK) cellen hiervoor gebruikt kunnen worden. De veronderstelling is dat de NK cellen een antitumor effect kunnen hebben, terwijl ze niet de afstotingsreactie op de normale weefsels vertonen.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen ontwikkeling van efficiënte en veilige immuuntherapie met cellen een stap dichterbij 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 (multipel myeloom). Daarvoor hebben de onderzoekers eerder een geschikt diermodel in muizen ontwikkeld.

Opzet van onderzoek: In muizen, met een verzwakt afweersysteem, kunnen humane multipel myeloomcellen (MM) na toediening 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 (BLI, zie beschrijving hieronder) metingen in levende muizen, in de tijd, te volgen. In dit experiment worden de NK cellen enkele weken na het inspuiten van de MM cellen intraveneus ingespoten. De overleving van de MM cellen wordt met op verschillende tijdstippen met bioluminescentie gevolgd. Aan het einde van de laatste BLI worden de dieren gedood vervolgens geanalyseerd.

Bioluminescentie Imaging procedure

Inleiding:

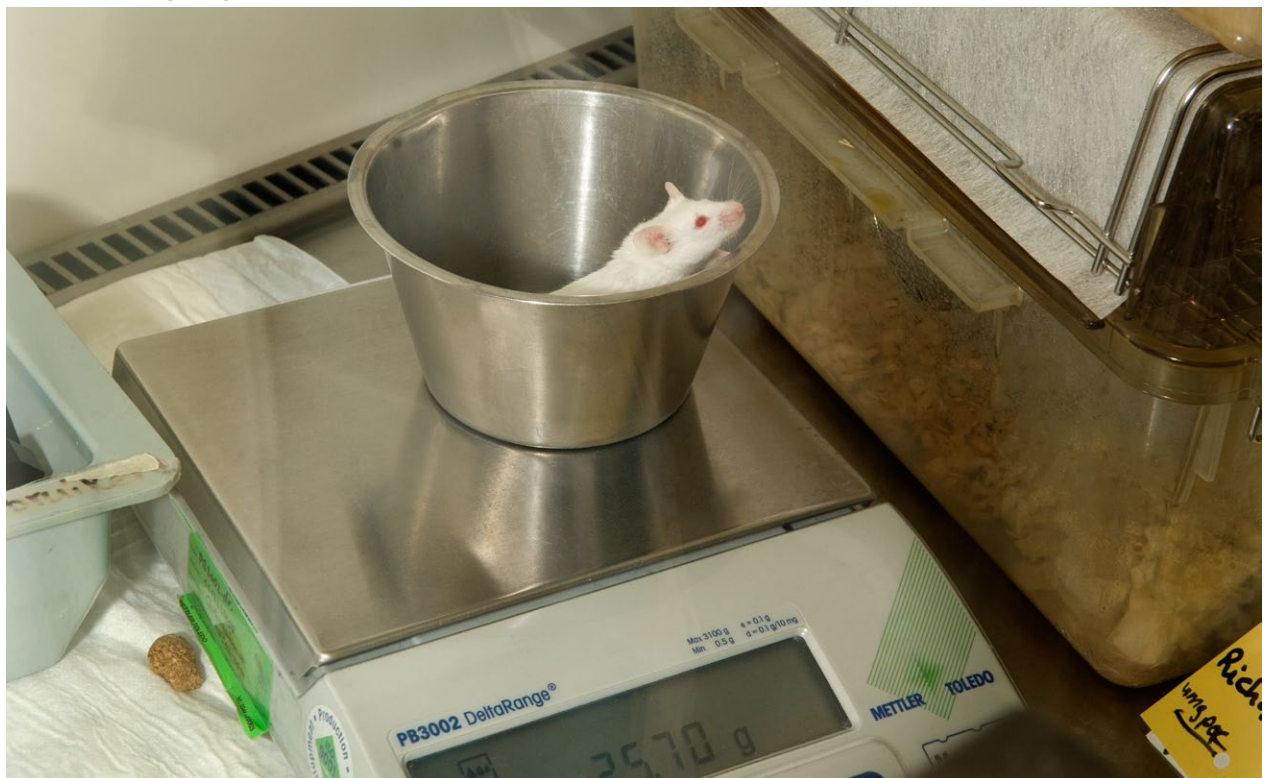
Bioluminescentie (BLI) is een technologie die in de afgelopen tien jaar is ontwikkeld en die het mogelijk maakt om op een niet-invasieve manier biologische processen in kleine proefdieren te bestuderen.

Bioluminescentie is het proces van lichtemissie in levende organismen.

Zoals in bovenstaande leksamenvatting is beschreven, worden in muizen menselijke myeloomcellen gebracht, die uitgroeien tot kleine tumoren. Omdat de myeloomcellen het vuurvlieg-luciferasegen bevatten, kunnen deze cellen zichtbaar gemaakt worden.

Hieronder staat het proces beschreven die de muizen ondergaan bij deze bioluminescentie metingen.

De muis wordt gewogen





Elke muis wordt van een uniek kenmerk voorzien. Met een stift worden 1 of meerdere cirkels op de staart getekend.



De muizen worden in groepsverband onder narcose gebracht.





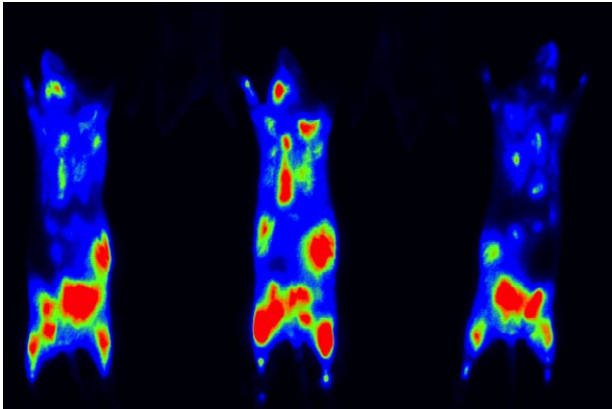
De muizenpootjes worden op een plateautje vastgeplakt. De kopjes liggen in een mal die de muizen voorziet van isofluraan (anestheticum). Het plateau is verwarmd.



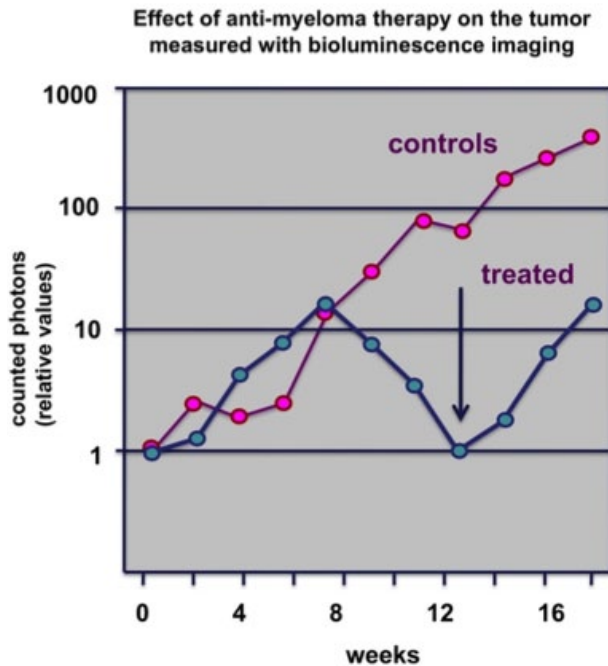
De muizen zijn enkele weken eerder geïnjecteerd met tumorcellen die met luciferase zijn gemarkeerd. Vlak voor de bioluminescentie meting worden de dieren geïnjecteerd met luciferine. Dit zal door de luciferase die aanwezig is in de tumorcellen worden omgezet waarbij licht (fotonen) worden geproduceerd.



Vervolgens worden de muizen op het plateautje in het imaging-apparaat (- Φ -imager van Biospace) geschoven. Rechts een opname van de muizen op het beeldscherm.



Wederom een opname van de muizen op beeldscherm waarbij ten eerste de locatie van de tumoren kan worden vastgesteld en ten tweede de intensiteit van het signaal kan worden bepaald hetgeen hier in “valse kleuren” wordt weergegeven. Hoe “roder” hoe sterker het signaal en hoe groter de tumor.



Na de metingen komen de dieren weer bij. Echter, na de laatste bioluminescentie meting worden de muizen, als zij nog niet bijgekomen zijn, gedood. Cellen en weefsels van de dieren worden verzameld voor nadere analyse. In de figuur hieronder is een voorbeeld weergegeven van de groei van de tumoren in een aantal weken en het effect van een behandeling. De grafiek is gemaakt op basis van de hoeveelheid fotonen (licht) die door het luciferase (aanwezig in de tumorcellen) wordt geproduceerd en zodoende een maat is voor de hoeveelheid tumorcellen.

Titel studie: Graft-versus-Tumor (GvT) effecten bij de toepassing van immuuntherapie voor de behandeling van hematologische tumoren

DEC nummer: 2010.III.07.089 (was 2009.III.12.120)

Ontwikkeling van effectieve en veilige immuuntherapie voor de behandeling van verschillende soorten bloedkanker

Achtergrond: Bloed- en beenmergkanker kunnen 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. Het gebruik maken van eigen T cellen uit de patiënten en deze te voorzien van de juiste T cell receptor, die de tumoren herkent en er tegen kan reageren, kan leiden tot het voorkomen van GvH met behoud van antitumor activiteit.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen de ontwikkeling van efficiënte en veilige immuuntherapie met cellen een stap dichterbij klinische toepassing brengen door het risico op afstotingsreacties (Graft-versus-Host) te voorkomen. Verschillen tussen sterk en zwak ontstekingsremmende cellen kunnen aanwijzingen geven voor het ontwikkelen van een zo krachtige mogelijke therapie met T cell receptoren.

Opzet van onderzoek: In muizen, met een verzwakt afweersysteem, worden humane tumorcellen, zoals die van multipel myeloom (MM) patiënten (ziekte van Kahler) ingespoten. De MM cellen zijn met het luciferase gen gemerkt. Hierdoor is de groei met imaging technieken (in levende dieren) te volgen. De muizen worden ingespoten met humane T cellen die voorzien zijn van een T cell receptor waardoor alleen herkenning van de tumorcellen optreedt. In de muizen kunnen de onderzoekers het effect van de T cell therapie testen en indien succesvol vervolgens vertalen naar een klinische toepassing.

Titel studie: Inhibition of cancer-related inflammation by targeted delivery of anti-inflammatory agents to tumors

DEC nummer: 2010.III.07.090 (was 2007.III.10.135)

Invloed van ontstekingsremmers op kanker

Achtergrond: Eerdere onderzoeken hebben laten zien dat bepaalde ontstekingsremmers (polyphenolen) een gunstig effect kunnen hebben in de bestrijding van kanker. Echter, om een effectieve remming te bereiken, moeten hoge doseringen gebruikt worden, die dan vaak gepaard gaan met aanzienlijke bijwerkingen. Door deze ontstekingsremmers te 'verpakken' in minuscule vetbolletjes (liposomen), worden ze, door natuurlijke mechanismen in het lichaam, specifiek naar zieke gebieden (in dit geval de tumor) in het lichaam geleid.

Doel/hypothese: Onderzoeken van effect van ingepakte ontstekingsremmers t.o.v. de vrije ontstekingsremmers en geen behandeling op tumorgroei. Beoordelen van optimale dosering.

Opzet van onderzoek: Door bij muizen een tumor te induceren en deze vervolgens te behandelen, kunnen nieuwe medicijnen op hun effectiviteit worden beoordeeld. Doordat alle muizen tegelijkertijd de tumor krijgen ingebracht, is er relatief weinig variatie in tijdstip en mate van tumorontwikkeling, waardoor een relatief kleine hoeveelheid dieren gebruikt hoeft te worden. Door de complexiteit van kanker is het niet mogelijk dit te onderzoeken zonder het gebruik van proefdieren.

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.
DEC nummer: 2010.III.07.091 (was DEC 2009.III.10.105)

Het effect van verschillende behandelingen op het vrijkomen van voorlopercellen uit het beenmerg, en hun invloed op tumorgroei en -uitzaaiingen en resistentie ontwikkeling

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, uitzaaiing en resistentie ontwikkeling nodig. Uit recent onderzoek blijkt dat bij de uitzaaiing van tumoren voorlopercellen betrokken zijn afkomstig uit het beenmerg. Daarnaast is gebleken dat bepaalde vormen van chemotherapie het vrijkomen van de voorlopercellen stimuleert. Het is nog onduidelijk wat het vrijkomen van deze cellen betekent en of deze cellen bijdragen aan de vorming van uitzaaiingen en resistentie-ontwikkeling, maar als dat zo is, dan kan dit verstrekking gevolgen hebben voor de behandeling.

Doel/hypothese: De onderzoekers denken dat de voorlopercellen die na chemotherapie uit het beenmerg vrijkomen, kunnen leiden tot het ontstaan en uitgroeien van metastasen en het ontstaan van resistentie. Therapie gericht tegen dit proces zou dan ook de behandeling van kankerpatiënten met uitgezaaide ziekte sterk kunnen verbeteren.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers zullen de bevinding dat chemotherapie onder bepaalde omstandigheden kan leiden tot een toename van het aantal uitzaaiingen verder onderzoeken. Ze gebruiken hiervoor twee 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: Karakterisatie van humane normale stamcellen en stamcellen in leukemie en multiple myeloom

DEC nummer: 2010.III.07.092 (was 2009.III.05.034)

Achtergrond: Stamcellen (SC) zorgen voor een normale bloedcelproductie. Bij patiënten met bloedkanker zijn de SC afwijkend en de bloedaanmaak gestoord.

Doel/hypothese: Voorgaand onderzoek leverde een methode op om humaan bot te laten groeien onder de 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 van onderzoek: Onder de huid van muizen wordt een stukje menselijk bot geplaatst 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 onderzoeken.

Titel studie: Koepelaanvraag onderdeel Gezelschapsdieren
DEC nummer: 2009.III.07.062

Onder de koepelaanvraag van het departement gezelschapsdieren valt meestal onderwijs dat studenten diergeneeskunde volgen om een goede dierenarts (voor gezelschapsdieren) te worden. Eén van de practica die gegeven wordt is het verbandpracticum, waarbij op honden uit het vaste proefdierenbestand van de faculteit geoefend wordt met het aanleggen van diverse verbandtypes.

Honden in hun hondenverblijf binnen





Honden worden opgehaald door de studenten. Er wordt voor dit practicum gebruik gemaakt van diverse type honden. Alle honden maken onderdeel uit van het vaste dierproevenbestand en worden dus na afloop van het practicum niet geëuthanaseerd.



De studenten worden eerst uitgebreid geïnstrueerd. Hier wordt voorgedaan hoe je het beste een poot kan behandelen.



Hier wordt getoond hoe je een hond het beste een schoudersteunverband kan geven.

Foto rechts: Na instructie gaan de studenten zelf aan de slag. Hier wordt bij de hond een staartverband aangelegd.





Hier een elastisch achterpootverband.



*Hier wordt een ondervoet verband aangelegd.
Tussen de tenen worden watten aangebracht.*



*De studenten oefenen in groepen (3 studenten
per hond).*

Vergadering 25 augustus 2010

Titel studie: Safety of 5 mg/kg oral prednisolon in treatment of Airway Inflammatory disease (AID) in horses

DEC nummer: 2010.III.08.093

Onderzoek naar de veiligheid van 5 mg/kg prednisolon in de behandeling van AID, een respiratoire ziekte, bij paarden
Achtergrond: Conform het advies van de EMEA dient een dosering, hoger dan de bedoelde effectieve dosering, getest te worden om de veiligheid van een veterinair onderzoeksgeneesmiddel te kunnen beoordelen.

Doel/hypothese: De proef is opgezet om de veiligheid van een dagelijkse dosering van 5 mg/kg prednisolon in 4 gezonde paarden te testen gedurende 14 dagen en deze te vergelijken met de doeldosering van 1 mg/kg/dag in 4 andere gezonde paarden.

Opzet van onderzoek: Het onderzoek is opgezet om bovenstaand doel te bewijzen. Het is verplicht volgens de EU-richtlijnen om dit in vivo te onderzoeken alvorens een aanvraag kan worden gedaan voor registratie van het geneesmiddel. Het advies van de EMEA heeft al tot een behoorlijke inperking van het aantal dieren geleid.

Titel studie: Optimization of plasmid DNA based alginate constructs

DEC nummer: 2010.III.08.095

Optimaliseren van gels met plasmide DNA voor bot tissue engineering

Achtergrond: De genezing van bot kan worden geïnduceerd met behulp van eiwitten zoals BMP-2 die zorgen voor de aanmaak van nieuw bot. Deze eiwitten zijn echter vaak duur en moeten in grote hoeveelheden worden toegediend, omdat een groot percentage in de bloedbaan wordt afgebroken. Door plasmide DNA in combinatie met gel te gebruiken kunnen lichaamseigen cellen dit DNA tijdelijk opnemen en zelf het eiwit produceren. Dit is een veilige vorm van geneetherapie, omdat cellen het toegevoegde DNA ook weer kwijtraken waarna het in het lichaam wordt afgebroken. Om de botvorming te optimaliseren kunnen er verschillende componenten worden toegevoegd aan de gel met het DNA.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is het creëren van een gel met plasmide DNA waarin bot gevormd kan worden. Om zo veel en zo snel mogelijk bot te laten vormen kunnen er componenten aan worden toegevoegd zoals harde keramische partikels die als ondergrond voor nieuw bot kunnen dienen of cellen die bloedvaten kunnen maken voor een goede doorbloeding van het nieuwe weefsel.

Opzet van onderzoek: In een gel kunnen de onderzoekers plasmide DNA combineren met verschillende componenten om de botvorming te optimaliseren. Hiervoor kijken ze dus naar de hoeveelheid gevormd bot, het tijdstip waarop dit bot vormt, en of er een functionele bloedvoorziening naar het nieuwe bot op gang komt. Deze weefselvorming vindt alleen plaats in een mens of dier en niet in een kweekschaaftje. Hiervoor willen de onderzoekers graag een muismodel gebruiken. Door onderhuids gel te plaatsen kunnen ze goed naar de invloed van de verschillende, toegevoegde componenten, op de botvorming bekijken. In een muis kunnen 4 gels worden geplaatst zonder dat ze elkaar kunnen raken en beïnvloeden.

Titel studie: The effect of omega-3 fatty acid supplementation on clinical signs of cats with naturally occurring osteoarthritis.

DEC nummer: 2010.III.08.096

Bepalen van de effecten van omega-3 vetzuren op de klinische symptomen van katten met artrose

Achtergrond: Onderzoek naar het metabolisme en het effect van omega-3 vetzuren bij de behandeling van katten met osteoartrose. Het is van belang te weten of de omega-3 vetzuren gemakkelijk opgenomen worden en in de juiste hoeveelheden worden teruggevonden in het lichaam om een klinisch effect te kunnen bereiken.

Doel/hypothese: Aantonen dat omega-3 vetzuren worden opgenomen door katten en in de juiste hoeveelheden (in grammen per 100g) in het lichaam (de celmembranen) worden teruggevonden.

Opzet van onderzoek: 6 katten zullen gedurende 10 weken een test olie (visolie, rijk aan omega-3 vetzuren) krijgen en 6 katten krijgen een placebo (maiskiemolie, rijk aan omega-6 vetzuren). Voor aanvang van de studie en na afloop van de 10 weken zal een bloedmonster worden afgenomen om de hoeveelheid omega-3 vetzuren te kunnen bepalen evenals de invloed hiervan op de ontstekingsreactie. Na deze 10 weken krijgen de katten de andere olie gedurende 10 weken (cross-over design), waarna er opnieuw bloed zal worden afgenomen.

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

DEC nummer 2010.III.08.097

Het effect van verschillende behandelingen op het vrijkomen van voorlopercellen uit het beenmerg, en hun invloed op tumorgroei en uitzaaiingen en resistentie ontwikkeling

Achtergrond: Patiënten met kanker worden vaak behandeld chemotherapie, om de tumorgroei en uitzaaiing tegen te gaan. Voor een goede toepassing is inzicht in tumorgroei, uitzaaiing en resistentie ontwikkeling nodig. Uit recent onderzoek blijkt dat bij de uitzaaiing van tumoren voorlopercellen betrokken zijn afkomstig uit het beenmerg. Daarnaast is gebleken dat bepaalde vormen van chemotherapie het vrijkomen van de voorloper cellen stimuleert. Het is nog onduidelijk wat het vrijkomen van deze cellen betekent en of deze cellen bijdragen aan de vorming van uitzaaiingen en resistentie ontwikkeling, maar als dat zo is, dan kan dit verstrekkende gevolgen hebben voor de behandeling

Doel/hypothese: De onderzoekers denken dat de voorlopercellen die na chemotherapie uit het beenmerg vrijkomen, kunnen leiden tot het ontstaan en uitgroeien van metastasen en het ontstaan van resistentie. Het beter in kaart brengen van de breedte van deze resistentie helpt bij het verbeteren van de behandeling van patiënten met kanker.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers hebben gevonden dat bepaalde voorlopercellen uit het beenmerg vetzuren kunnen produceren die de tumor beschermen tegen chemotherapie. Naar aanleiding van voorgaande bevindingen denken de onderzoekers dat deze vetzuren een veel breder beschermend effect kunnen hebben en daarom willen ze testen of ze ook resistentie kunnen geven tegen andere antitumor middelen. Daarnaast willen ze onderzoeken of deze stoffen andere organen dan de tumor kunnen beschermen en zo bescherming bieden tegen bijwerkingen. 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: Aanleren ureterimplantatie DEC nummer: 2010.III.08.098

Achtergrond/leerdoel/doelgroep: Nierschade kan op meerdere manieren worden onderzocht. Door te kijken naar het bloed, de urine en naar de histologie van de nier. Om nierschade te induceren wordt de urineleider (ureter) geobstrueerd, waardoor nierschade ontstaat. Bij deze methode is er sprake van een geobstrueerde nier en een gezonde nier. Er kan alleen naar de histologie van de nieren worden gekeken. Wanneer er naar de urine en het bloed wordt gekeken, wordt de gezamenlijke functie van beide nieren bekeken. Bij de hier gehanteerde methode kan de nierfunctie van de geobstrueerde nier in het bloed en in de urine worden onderzocht, omdat er geen gezonde nier aanwezig is. Dit is van belang voor onderzoek naar medicatie voor nierpatiënten.

Opzet van onderzoek: Bij ratten wordt de ureter geobstrueerd. Na het obstrueren van de ureter wordt deze gere-implanteerd in de blaas, zodat de urine van de beschadigde nier kan worden opgevangen en onderzocht. Het is nodig dit in proefdieren te doen, omdat het niet mogelijk is het immuunsysteem welke invloed op de medicatie heeft na te bootsen in een experiment zonder proefdieren. Testen welke nodig zijn bij het ontwikkelen van de medicatie welke zonder proefdieren kunnen worden uitgevoerd zullen zonder proefdieren worden uitgevoerd. Bij dit onderdeel wordt de re-implantatie-operatie geoefend. Dit zal gebeuren met ratten welke anders zouden worden geëuthanaseerd. De operatie wordt uitgevoerd door ervaren operateurs welke deze techniek eerst op oefenmodellen hebben uitgevoerd.

Titel studie: Farmacokinetische en therapeutische effectiviteitstudies van cisplatine nanocapsules beladen hydrogelen in intraperitoneal ovarium carcinoma dragende naakte muizen DEC nummer: 2010.III.08.099

Achtergrond: Eierstokkanker wordt behandeld door toediening van het antikanker middel cisplatine. De hoeveelheid cisplatine die gegeven kan worden, is echter beperkt door ernstige bijwerkingen zoals overgeven en zenuw schade. Effectievere toedieningsvormen zijn nodig voor betere ziektebestrijding.

Doel/hypothese: Cisplatine is in nieuw ontwikkelde nanocapsules ingesloten. Door deze nanocapsules in te bouwen in een manipuleerbare hydrogel verkrijgen de onderzoekers een nieuw geneesmiddelafgiftesysteem met langdurige en controleerbare afgifte van cisplatine voor toediening in de buikholte.

Opzet van onderzoek: De systemen worden eerst geoptimaliseerd voor inbouw en afgiftesnelheid experimenten buiten het lichaam. Vervolgens wordt van de meest veelbelovende formuleringen achtereenvolgens de afgifte van cisplatine, de verdeling van cisplatine over het lichaam en de antikankerwerking bepaald in naakte muizen met een menselijke eierstokkanker.

Titel studie: Farmacokinetische en therapeutische effectiviteitstudies van verschillende dosissen geneesmiddelbeladen core crosslinked micellen bij 14C tumordragende Balb/c nude muizen DEC nummer: 2010.III.08.101, was 2008.III.05.046

Uitscheidingsnelheid en het therapeutisch effect van geneesmiddelbeladen vetbolletjes onderzocht bij tumordragende muizen

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 uitscheidingsnelheid van uiteenlopende concentraties geneesmiddelbeladen bolletjes te bestuderen evenals het therapeutische effect van deze bolletjes in een langzaam groeiend tumormodel, welke tevens een overexpressie van een bepaalde groeifactor heeft.

Opzet van onderzoek: Chemotherapeutica zullen in de vetbolletjes worden ingesloten en via de bloedbaan worden toegediend aan tumordragende muizen.

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: Het effect van intraductale chemotherapie op de stamcellen uit de borstklier

DEC nummer: 2010.III.08.102

Achtergrond: Borstkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen. Een van de behandelingen is het geven van chemotherapie. Momenteel wordt chemotherapie oraal of intraveneus toegediend, met als gevolg veel bijwerkingen en schade aan andere organen en weefsels. Bovendien zullen in het borstweefsel zelf nooit maximaal hoge weefselspiegels worden bereikt. Borstweefsel voorziet in een alternatieve route om via de tepel medicatie toe te dienen. De eerste onderzoeken met een beperkt aantal middelen laten een redelijk positief effect zien, maar nog onvoldoende om als effectieve therapie of preventie van borstkanker te kunnen dienen. Omdat stamcellen de basis vormen voor kanker, zullen deze cellen moeten worden gedood met behulp van de intraductale behandelingen.

Doel/hypothese: Het doel van dit onderzoek is het bepalen wat het gevolg is van via de tepel gegeven chemotherapie op de stamcellen en functie van de borstklier.

Opzet van onderzoek: Borstkliercellen met daarin de stamcellen van de borst van muizen (donoren) die via de tepel behandeld zijn met chemotherapie worden getransplanteerd naar muizen (ontvangers) waarvan het eigen borstweefsel is verwijderd. Vervolgens zal worden geëvalueerd of bij de ontvangermuizen uitgroei plaatsvindt van normaal borstweefsel en of de borstklier functioneel is d.m.v. een zwangerschap.

Titel studie: Wat is het effect van het preventief of therapeutisch toedienen van prebiotica/probiotica op de allergische reactie in een muis model voor allergisch astma?

DEC nummer: 2010.III.08.103

Achtergrond: De laatste twee decennia is er een wereldwijde toename van allergische aandoeningen. Allergische aandoeningen zijn chronisch en tot op heden zijn er geen medicijnen beschikbaar. De huidige behandelopties zijn vooral gericht op symptoombestrijding. Uit de literatuur zijn aanwijzingen dat prebiotica (van nature in moedermelk voorkomende suikers) en probiotica (gunstige darmbacteriën) invloed kunnen hebben op het voorkomen of verminderen van allergische reacties. Het doel van deze studie is om na te gaan of prebiotica en/of probiotica de allergische respons in een goed gekarakteriseerd muizenmodel voor allergisch astma kan verminderen of voorkomen.

Doel/hypothese: Kan het preventief of therapeutisch toedienen van pre- en/of probiotica het ontstaan van een allergische reactie voorkomen, met als primaire parameters de luchtwegfunctie en antilichaamtiters.

Opzet van onderzoek: Het bepalen van de capaciteit van pre- en/of probiotica om de allergische reactie te verminderen of te voorkomen kan alleen in een systeem worden getest waarin het volledig functionerende immuunsysteem aanwezig is. Omdat het niet mogelijk is deze testen in mensen te doen, moeten deze studies in proefdieren worden gedaan. Het ovalbumine muismodel voor allergie is een goed gevalideerd muismodel waarmee al meer dan 10 jaar gewerkt wordt.

Om na te gaan of een interventie met pre- of probiotica de allergische reactie kan verminderen, worden verschillende parameters bepaald zoals luchtwegfunctie, allergische huidreactie en antilichaam titers in serum.

Vergadering 22 september 2010

Titel studie: Farmacokinetiek en weefselverdeling van liposomaal en gepegyleerd F991-peptide in muizen en therapeutische effectiviteit van verbeterde formuleringen in ontstekingsmodellen

DEC nummer: 2010.III.09.104 (was 2008.III.05.051)

Achtergrond: F991 peptide wordt relatief snel geklaard uit de circulatie en bereikt daardoor na intraveneuze toediening slechts in beperkte mate het ontstekingsgebied.

Doel/hypothese: In dit onderzoek is geformuleerd F991 bijvoorbeeld met liposoom of PEG van groot belang voor farmacokinetiek en verbeterde formuleringen zullen worden getest op therapeutische effectiviteit in ontstekingsmodellen.

Opzet van onderzoek:

1. Aankomst dieren, huisvesten in groepen.
2. Iv injectie Geformuleerde geneesmiddelen (1x 2 minuten).
3. Bloedmonster (1x via wang punctie, 100 µl 1 minuut).
4. Euthanasie CO₂/O₂ gevolgd door dissectie.

Titel studie: Treatment of acute laminitis with Botox.

DEC nummer: 2010.III.09.105

Behandeling van (acute) hoefbevangenheid met Botox

Achtergrond: Hoefbevangenheid is een zeer ernstige en pijnlijke ziekte. Elk jaar worden er vele paarden geëuthanaseerd met als reden het lijden aan laminitis. Daarnaast raken veel paarden als gevolg van deze ziekte ongeschikt voor hun oorspronkelijke doel. Omdat het gebruik van Botox bij het paard succesvolle resultaten heeft opgeleverd, verwachten de onderzoekers dat het ook met succes gebruikt kan worden bij de behandeling van hoefbevangenheid.

Om vast te stellen of de locomotie verandert door het injecteren van de Botox is het noodzakelijk een pilot studie te doen, waarbij wordt gekeken of door het injecteren van Botox in de spierbuik van de M. flexor digitorum profundus de locomotie van het paard wordt veranderd.

Doel/hypothese: Vaststellen of de locomotie en diverse bewegingsparameters van het behandelde been bij een gezond paard verandert door het inspuiten van Botox in de spierbuik van de M. flexor digitorum profundus.

Opzet van onderzoek: Van zeven gezonde paarden wordt de locomotie bepaald d.m.v. het stappen en draven over de kracht en drukplaat en d.m.v. het Pegasus systeem (inertial sensoren) en video. Hierna wordt van elk paard van één been de betreffende spierbuik ingespoten met een oplossing met 200 IU Botox onder EMG begeleiding. Hierna wordt wederom de locomotie bepaald door stappen en draven over de kracht/drukplaat en m.b.v. het Pegasus systeem en video.

Metingen voor en na behandeling kunnen kwantificeren wat het effect en hoeveel effect er is op het normale been. Dit is nodig om voor de werkelijke klinische trial de juiste aantallen patiënten vast te stellen om effect te kunnen meten en om de methodologie eventueel te verfijnen.

Titel studie: The role of nuclear receptor FXR in acute pancreatitis: evidence from the FXR knock-out mouse model

DEC nummer: 2009.III.08.074

Speelt de receptor FXR een rol bij de ziekte acute pancreatitis?

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.

Opzet van onderzoek: In dit onderzoek zullen de onderzoekers 4 groepen met elkaar vergelijken: een groep controle muizen die niet ziek zal worden, een groep controle muizen, die acute alvleesklierontsteking zal krijgen, een groep muizen die geen FXR receptor heeft en niet ziek zal worden en een groep muizen zonder FXR receptor die acute alvleesklierontsteking zal krijgen. Om het effect van afwezigheid van deze receptor te kunnen onderzoeken, maken de onderzoekers gebruik van muizen die het gen voor deze receptor niet hebben.

Titel studie: DGM/RB IG 09-060 (Fok van B6;129S4-F8(tm1Kaz)/J muizen)

DEC nummer: 2009.III.08.067

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 intra-vasculair 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, verminderde kwaliteit van leven en invaliditeit. Uiteindelijk zijn gewrichts-vervangende chirurgische interventies de enige oplossing voor patiënten. Deze procedures worden bemoeilijkt door de verminderde bloedstolling en zijn bovendien erg kostbaar.

Verschillende studies van de betrokken 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 het 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.

Om dit verder te kunnen onderzoeken willen de onderzoekers gebruik maken van zogenaamde hemofilie A muizen (B6;129S4-F8-tm1Kaz/J) die worden verkregen via het Jackson Laboratory in Bar Harbor, Maine, Verenigde Staten. Dit zijn genetisch gemodificeerde muizen met een knock-out voor bloedstollingsfactor VIII. Mannelijke dieren zijn hetero-

zygoot en vrouwelijke dieren zijn homozygoot. Deze dieren vormen een geno- en fenotypisch model voor de humane hemofilie situatie, en zijn derhalve uitermate geschikt voor de experimenten. De motivatie voor de inzet van proefdieren ligt in het feit dat in vitro experimenten een beperkte afspiegeling vormen van de in vivo situatie bij zo'n complex systeem als de stollingscascade. 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.

Het afgelopen jaar zijn de onderzoekers begonnen met het eerste van diverse experimenten waarbij er in het rechter kniegewricht van de proefdieren een gewrichtsbloeding geïnduceerd werd middels een punctie met een naald. Alleen mannelijke proefdieren worden gebruikt voor deze experimenten, omdat hemofilie een mannenziekte is. Een dag na de inductie van de gewrichtsbloeding worden de proefdieren opgeofferd om de bloedgeïnduceerde schade te analyseren. Post-mortem worden in het laboratorium de synoviale vloeistof en de kniegewrichten geanalyseerd middels verschillende histologische en biochemische technieken. Deze analyses hebben nu al meer inzicht geven over het verloop van de intra-articulaire bloedstolling in relatie tot bloedgeïnduceerde gewrichtsschade. Om dit inzicht verder te kunnen uitbouwen zijn er meer experimenten conform bovenstaande opzet nodig. De onderzoekers hopen dat verder onderzoek inzicht kan geven in eventuele aangrijpingspunten in de intra-articulaire stollingscascade welke geschikt zijn voor de preventie of curatie van hemofilie arthropatie. Het uiteindelijke doel van het onderzoek is de behandeling van hemofilie arthropatie te verbeteren en daarmee de morbiditeit voor de patiënt te beperken.

Titel studie: Tumor development after radio frequency ablation in inducible Rb/p53 deficient mice DEC nummer: 2010.III.09.106 (was 2010.III.03.049)

Ontwikkeling van levertumoren in genetisch gemodificeerde muizen

Achtergrond: Leverkanker is de derde kankergelateerde doodsoorzaak, wereldwijd. Levertumoren treden vaak op bij leverontstekingen, hepatitis.

Doel/hypothese: Door na het aanbrengen van een mechanische leverschade de tumorformatie te beoordelen kunnen de onderzoekers bepalen welke cellen van de lever tumoren vormen.

Opzet van onderzoek: Bij muizen wordt (onder anesthesie) mechanisch een van de leverlobben beschadigd (met necrose als gevolg). Op de plaats van necrose zal een levertumor ontstaan. Vanaf 5 weken worden de muizen geëuthanaseerd om te onderzoeken welke cellen aanzet geven voor de ontwikkeling van de tumor.

Titel studie: Tumor development in time after radio frequency ablation in inducible Rb/p53 deficient mice DEC nummer: 2010.III.03.049

Ontwikkeling van levertumoren in genetisch gemodificeerde muizen

Achtergrond: Leverkanker is de derde kankergelateerde doodsoorzaak, wereldwijd. Levertumoren treden vaak op bij leverontstekingen, hepatitis.

Doel/hypothese: Door na het aanbrengen van een mechanische leverschade de tumorformatie te beoordelen kunnen de onderzoekers bepalen welke moleculaire mechanisme hieraan ten grondslag liggen.

Opzet van onderzoek: Bij muizen wordt (onder anesthesie) mechanisch een van de leverlobben beschadigd (met necrose als gevolg). Op de plaats van necrose zal een levertumor ontstaan. In de loop van enige weken worden de muizen groepsgewijs geëuthanaseerd om te onderzoeken welke moleculaire mechanisme ten grondslag liggen aan de tumorvorming.

Titel studie: development of liver tumors after induced proliferation of liver stem cells in tumor suppressor knockout mice
DEC nummer: 2010.III.09.106 (was 2009.III.06.046)

De rol van verschillende genen en cellen bij de ontwikkeling van levertumoren in de muis

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 interacteert met andere genen en cellen.

Doel/hypothese: 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. Een pilotstudie toonde aan dat waarschijnlijk hepatocyten de bron van tumoren zijn.

Opzet van onderzoek: Muizen, met een set van uitgeschakelde genen in de lever, worden gedurende 3 weken gevoerd met DDC-voer om de proliferatie van oval cellen te stimuleren. Wild type nestgenoten worden als controle dieren gebruikt en ondergaan dezelfde procedure. Na 3 weken wordt een deel van de dieren geëuthanaseerd en onderzocht. De rest krijgt weer normaal voer en worden in de tijd gevolgd. Voor de vorming van kanker is interactie tussen ALLE cellen van de lever nodig waardoor celweeksystemen niet toepasbaar zijn. In de pilotstudie werden 3 muizen per groep na 3 weken geëuthanaseerd hetgeen een duidelijke tendens opleverde. Nu zullen op dit tijdstip 5 dieren geofferd worden om signaal verschillen te krijgen.

Titel studie: Development of liver tumors after induced proliferation of liver stem cells in tumor suppressor knockout mice
DEC nummer: 2010.III.09.107 (was: 2009.III.06.046)

De rol van verschillende genen en cellen bij de ontwikkeling van levertumoren in de muis

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 interacteert met andere genen en cellen.

Doel/hypothese: 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. Een pilotstudie toonde aan dat waarschijnlijk hepatocyten de bron van tumoren zijn.

Opzet van onderzoek: Muizen, met een set van uitgeschakelde genen in de lever, worden gedurende 3 weken gevoerd met DDC-voer. DDC-voer bevat diethyl-1,4-dihydro-2,4,6-trimethyl-3,5-pyridine decarboxylate 0,1% wt/wt.. Dit voer wordt gebruikt om de proliferatie van (stam)cellen te stimuleren. Wild type nestgenoten worden als controle dieren gebruikt en ondergaan dezelfde procedure. Na 3 weken wordt een deel van de dieren geëuthanaseerd en onderzocht. De overige dieren krijgt weer normaal voer en worden in de tijd gevolgd. De vorming van kanker heeft interactie tussen alle cellen van de lever nodig waardoor celweeksystemen niet toepasbaar zijn. In de pilotstudie werden 3 muizen per groep na 3 weken geëuthanaseerd

Titel studie: Effect van LCPUFA in combinatie met prebiotica op het ontstaan van koemelkallergie
DEC nummer: 2010.III.09.108

Effect van meervoudig onverzadigde vetzuren in combinatie met prebiotica op het ontstaan van koemelkallergie

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 (LCPUFA) (in combinatie met prebiotica) een bescher-

mende rol kunnen hebben. LCPUFA 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 LCPUFA de allergische respons kunnen voorkomen kan dit in voedingsadviezen worden verwerkt en in babyvoeding worden toegepast. Doel/hypothese: Het testen van diëten met LCPUFA in combinatie met prebiotica op hun mogelijk beschermende werking bij het ontstaan van voedselallergie.

Opzet van onderzoek: In deze studie worden de (beschermende) effecten van LCPUFA in combinatie met prebiotica op het ontstaan van koemelkallergie onderzocht en gewerkt aan een verklaring van de effecten van LCPUFA op allergische responsen. 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) en darm-permeabiliteit. 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: Effect van Caveoline-1 knock-out op het vitamine A metabolisme in hepatocyten: rol in lever regeneratie

DEC nummer: 2010.III.09.109 (was 2008.III.01.001)

De functie van het eiwit Caveoline-1 in het vitamine A metabolisme in hepatocyten (lever parenchymcellen) en de rol in het herstelproces van de lever

Achtergrond: Het eiwit caveoline-1 is betrokken bij de opname van vetachtige stoffen. In muizen die het eiwit caveoline-1 niet hebben is het vetmetabolisme in de lever verstoord, met als gevolg een verminderde herstelcapaciteit van dit weefsel bij schade. Het is echter nog onbekend op welke wijze het eiwit caveoline-1 betrokken is bij deze interessante waarneming.

Doel/hypothese: 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 vorming van vitamine A-rijke vetdruppeltjes in de hepatocyten (het belangrijkste celtype in de lever).

Opzet van onderzoek: Bij dit onderzoek zal gebruik gemaakt worden van controle muizen en muizen waarin het eiwit caveoline-1 niet aanwezig is. Uit de muizen zullen hepatocyten worden geïsoleerd waarin direct de hoeveelheid Vitamine A en andere vetachtige stoffen worden gemeten. De rest van de hepatocyten wordt vervolgens in primaire culturen behandeld met verschillende hoeveelheden retinol en vetzuren. Voordeel: per muis kunnen meerdere vraagstellingen en parameters worden bestudeerd. Het uiteindelijke doel is om meer inzicht te krijgen in het mechanisme dat leidt tot een verminderde opslag van vetdruppeltjes in de lever en de relatie met de herstel capaciteit van dit weefsel.

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

DEC nummer: 2010.III.09.110 (was 2009.III.08.076)

Functie van Stellaatcellen in lever regeneratie en fibrose bij ratten: De rol van poly-onverzadigde vetzuren

Achtergrond: Leverontstekingen en de soms daarop volgende lever cirrose zijn veel voorkomende ernstige ziektes bij 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 weefselherstel in de lever beter te sturen en zo leverontstekingen beter te behandelen.

Doel/hypothese: Doel: 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 van onderzoek: 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 van ratten.

Titel studie: Immunomodulatie door postnatale LC-PUFA supplementatie

DEC nummer: 2010.III.09.111

Achtergrond: Het immuunsysteem ontwikkelt zich in de periode rond de geboorte. Het is bekend dat LC-PUFAs het immuunsysteem kunnen beïnvloeden en dat deze vetzuren via de moedermelk het kind kunnen bereiken. Naast de directe effecten van LC-PUFAs zijn er ook aanwijzingen uit klinische studies met zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding gaven dat maternale diëten een lange termijn effect kunnen hebben op het immuunsysteem van het kind. Het is echter nog niet geheel duidelijk wat precies het verantwoordelijke mechanisme inhoudt, daarom zal dit muizenexperiment uitgevoerd worden om te zien of de oorzaak van dit lange-termijn effect kan worden achterhaald.

Doel/hypothese: Onderzoeken welke LC-PUFAs het beste effect hebben op de ontwikkeling van het immuunsysteem

Opzet van onderzoek: Tijdens de ontwikkeling vinden er complexe veranderingen plaats in het immuunsysteem; hierbij zijn verschillende celtypen en organen betrokken. Voor het bestuderen van het samenspel van zoveel verschillende celtypen en organen zijn nog geen alternatieven ontwikkeld. Dit maakt het gebruik van proefdieren noodzakelijk. Om te onderzoeken welke LC-PUFAs het beste effect op de ontwikkeling van het immuunsysteem hebben, willen de onderzoekers moedermuizen verschillende diëten geven waarna de onderzoekers de immuunrespons van haar nakomelingen zullen onderzoeken.

Titel studie: One-stage cell therapy vs. microfracture for the treatment of focal cartilage lesions in a goat model

DEC nummer: 2010.III.09.113

Aantonen van de kwaliteit, effectiviteit en veiligheid van een eenstaps celtherapie voor de behandeling van geïsoleerde kraakbeendefecten

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 kraakbeenceltherapie een goede behandeling voor dit probleem. Echter, bij deze therapie moet de patiënt 2 keer geopereerd worden en is de kwaliteit van het gevormde kraakbeen niet optimaal. Eerder onderzoek in het laboratorium en experimenten bij naakte muizen hebben aangetoond dat een combinatie van beenmerg- en kraakbeencellen stimulerend werkt op de kraakbeenvorming. Door deze cellen te combineren zijn voldoende cellen voorhanden om het kraakbeendefect in één (i.p.v. twee) operatie te vullen.

Doel/hypothese: Dit onderzoek heeft tot doel het aantonen van de effectiviteit en veiligheid van de combinatie van beenmerg- en kraakbeencellen, toegepast in één operatie, ter behandeling van een geïsoleerd kraakbeendefect. Daartoe zal deze nieuwe eenstaps celtherapie vergeleken worden met een andere kraakbeenbehandeling (microfracturing) waarvoor ook maar één operatie nodig is.

Opzet van onderzoek: De fundamenteën van deze nieuwe celtherapie zijn gelegd in subcutane experimenten bij muizen, maar zijn nog nooit getest in een intra-articulaire omgeving. Eerder is gebleken dat de geitenknie een goed preklinisch model is om therapieën te testen voor latere toepassing in de mens. Bij dit experiment zal in één operatie in beide knieën

van een geit een kraakbeendefect worden gemaakt dat direct behandeld wordt met óf microfracturering óf de nieuwe eenstaps celtherapie. Na 6 maanden zal worden geanalyseerd (d.m.v. biochemische matrix bepalingen en speciale kraakbeen MRI) of de nieuwe celtherapie effectief en veilig is om toe te passen en daarnaast beter is dan microfracturering.

Titel studie: Combined transient cdk-inhibition and genotoxic therapy as a strategy to treat cancer
DEC nummer: 2010.III.09.114

Verbeterde chemo- en radiotherapie door tijdelijke cdk-remming

Achtergrond: Kanker wordt veroorzaakt door ongecontroleerde celdeling. De meest gebruikte behandelmethodes (bestraling en chemotherapie) zijn erop gericht om DNA schade in de delende cellen te veroorzaken, waardoor de cellen tijdelijk stoppen met delen en vervolgens afsterven of herstellen. De onderzoekers hebben in celexperimenten ontdekt dat activiteit van bepaalde enzymen (cdk's) essentieel is voor cellen die tijdelijk zijn gestopt met delen om na DNA reparatie weer verder te delen. Dit suggereert dat als de onderzoekers deze enzymen remmen na bestraling of chemotherapie, herstel van de kankercellen uitblijft en de therapie effectiever wordt.

Doel/hypothese: Remming van cdk-activiteit vergroot de effectiviteit van bestraling om tumorgroei tegen te gaan door celdelingsherstart te voorkomen.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers zullen menselijke tumorcellen laten uitgroeien onder de huid in naakte muizen. Vervolgens bestralen de onderzoekers de tumoren en injecteren zij cdk-remmers en analyseren wij de groei van de tumoren. De onderzoekers euthanaseren de dieren op verschillende tijdpunten om groei- en sterfprocessen in de tumoren te kunnen onderzoeken.

Vergadering 27 oktober 2010

Titel studie: Fok GG3067 (met ongerief)

DEC nummer: 2010.III.10.115

Achtergrond fok: Onderzoek van deze groep heeft aangetoond dat Notch signalering een belangrijke rol speelt in darmkanker. Van de vier Notch receptoren in zoogdieren zijn er goede aanwijzingen dat Notch1 cruciaal is in dit proces. Om de rol van Notch1 nader te bestuderen in de ontwikkeling en progressie van darmkanker hebben de onderzoekers een nieuw model ontwikkeld waarmee de expressie van oncogene Notch1 mutaties (identiek aan die gevonden in humane tumoren) weefselspecifiek en induceerbaar tot expressie komt. Cellen die het mutante Notch1 eiwit tot overexpressie brengen kunnen worden gevolgd (in vivo) dmv een fluorescente marker (YFP). Door de mogelijkheid Notch aan-en-uit te zetten kan bepaald worden in welk stadium van kankerontwikkeling Notch1 signalering cruciaal is en welke transcriptionele programma's betrokken zijn bij tumorvorming.

Het ontwikkelde muismodel kan weefselspecifiek Notch1 tot expressie brengen door het deleteren van een STOP cassette dmv Cre recombinase. Hierdoor gaat het Notch1 gen conditioneel aan, maar kan gereguleerd worden door het toedienen (Geen expressie, UIT) of weghalen (Wel expressie, AAN) van doxycyline.

De te ontwikkelen muismodellen zijn cruciaal voor de evaluatie van antikanker middelen (interventie) gericht tegen remming van de Notch signalerings route.

De ontwikkeling van muizenmodellen als model voor humane (darm)kanker zal bijdragen aan: i. een beter begrip van de ontwikkeling van kanker processen ii. betere diagnostiek van kanker processen iii nieuwe behandel methoden van kanker waarin Notch signalering een cruciale rol speelt.

Titel studie: Evaluation of Tissue Engineering Strategies in ectopic implantations

DEC nummer: 2010.III.10.116

Verbeteren van constructen voor bot tissue engineering

Achtergrond: Eén van de indicaties van lichaamseigen (autoloog) bot transplantatie is een groot botdefect dat niet tot moeilijk heelt. Standaard wordt daar lichaamseigen bot (autograft) voor gebruikt. Vanwege de nadelen van autograft (tweede operatie, beperkte beschikbaarheid, geen botheling) wordt er steeds meer onderzoek gedaan naar alternatieven die de functie ervan kunnen overnemen of verbeteren. Het gebruik van botvormende cellen in combinatie met vaatvormende cellen en/of eiwitten die cellen kunnen activeren (chemokines) op een keramisch dragermateriaal (scaffold) zou een heel goed alternatief kunnen zijn.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is de effectiviteit van het dragermateriaal BCP, vaatvormende cellen (EPCs), botvormende cellen (MSCs) en cel-activerende eiwitten (chemokines) te evalueren voor bot tissue engineering.

Opzet van onderzoek: In deze studies zal een dragermateriaal gecombineerd worden met verschillende componenten om de botvorming en functionele bloedvoorziening naar nieuw bot te optimaliseren. Op verschillende tijdstippen zal de hoeveelheid nieuw gevormd bot en vaatvorming bekeken worden. Deze weefselvorming kan niet op een alternatieve manier plaatsvinden dan in een mens of dier. Door de dragermaterialen onderhuids te plaatsen in een muis, kunnen de onderzoekers naar de invloed van de verschillende, door ons toegevoegde componenten, op botvorming en vaatvorming kijken.

Titel studie: De rol van mestcellen in het mediëren van tumorgroei en tumorprogressie
DEC nummer: 2010.III.10.117 (was: 2008.III.05.051)

De rol van mestcellen in het mediëren van tumorgroei en tumorprogressie

Achtergrond: De betrokkenheid van mestcellen bij angiogenese en tumorprogressie wordt in de literatuur steeds duidelijker. In voorgaande experimenten met een bepaald tumormodel is gebleken dat mestcellen aanwezig zijn rondom tumorweefsel in muizen. Muizen die geen mestcellen hebben, laten een verminderde tumorgroei zien. Om er zeker van te zijn dat de mestcellen verantwoordelijk zijn voor de verminderde tumorgroei, dient het tumormodel ook uitgevoerd te worden met muizen die geen mestcellen hebben, maar waarbij normale mestcellen voor de start van het experiment worden geïnjecteerd. Injectie van mestcellen zorgt ervoor dat het aantal mestcellen in vrijwel alle weefsels weer normaalwaarden aanneemt.

Doel/hypothese: Afwezigheid van mestcellen leidt tot verminderde tumorgroei. Injectie van mestcellen in muizen waarin normaal geen mestcellen aanwezig zijn, brengt de tumorgroei terug naar hetzelfde niveau als in normale muizen.

Opzet van onderzoek: Er zijn twee muizenstammen beschikbaar waarin geen mestcellen voorkomen. Omdat de afwezigheid van mestcellen in deze stammen niet de enige afwijking is, willen de onderzoekers beide stammen testen. Om dezelfde reden worden 3 maanden voor de start van het experiment mestcellen geïnjecteerd in deze mestcelloze muizen. De tumorgroei wordt geanalyseerd in beide muizenstammen, met en zonder geïnjecteerde mestcellen. De tumorgroei wordt vergeleken met de tumorgroei in normale muizen. Omdat de onderzoekers geïnteresseerd zijn in de rol van mestcellen bij tumorprogressie en het daarbij horende ontstekingsproces is een in vivo model noodzakelijk. Er spelen te veel celtypen en processen een rol om dit model in vitro te testen.

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
DEC nummer: 2010.III.10.118

Het effect van verschillende behandelingen op het vrijkomen van voorlopercellen uit het beenmerg en hun invloed op tumorgroei en uitzaaiingen en resistentie-ontwikkeling

Achtergrond: Patiënten met kanker worden vaak behandeld chemotherapie om de tumorgroei en uitzaaiing tegen te gaan. Voor een goede toepassing is inzicht in tumorgroei, uitzaaiing en resistentie-ontwikkeling nodig. Uit recent onderzoek blijkt dat bij de uitzaaiing van tumoren, voorlopercellen betrokken zijn afkomstig uit het beenmerg. Daarnaast is gebleken dat bepaalde vormen van chemotherapie het vrijkomen van de voorlopercellen stimuleert. Het is nog onduidelijk wat het vrijkomen van deze cellen betekent en of deze cellen bijdragen aan de vorming van uitzaaiingen en resistentie-ontwikkeling, maar als dat zo is, dan kan dit verstrekkende gevolgen hebben voor de behandeling.

Doel/hypothese: De onderzoekers denken dat de voorlopercellen die na chemotherapie uit het beenmerg vrijkomen, kunnen leiden tot het ontstaan en uitgroeien van metastasen en het ontstaan van resistentie. Therapie gericht tegen dit proces zou dan ook de behandeling van kankerpatiënten met uitgezaaide ziekte sterk kunnen verbeteren.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers zullen de bevinding dat chemotherapie onder bepaalde omstandigheden kan leiden tot een toename van het aantal uitzaaiingen verder onderzoeken. Ze gebruiken hiervoor twee muismodellen. In het eerste model wordt een longtumor nagebootst en in het tweede model een darmtumor. Onderzoek bij muizen is noodzakelijk om meer inzicht te krijgen in deze processen. Aan de hand van deze resultaten kunnen studies in mensen opgezet worden en zo kan de behandeling verbeterd worden.

Titel studie: T cell receptor gene therapy of cancer
DEC nummer: 2010.III.10.119

Adoptieve T cel immunotherapie voor de behandeling van kanker

Achtergrond: "Adoptive transfer" van witte bloedcellen (met name T cellen), die eiwitten op het oppervlak van tumorcellen kunnen herkennen, is een veelbelovende behandeling voor verscheidene kwaadaardige tumoren. Echter, de frequentie van zulke tumor specifieke T cellen is vaak erg laag waardoor het moeilijk wordt om deze cellen te isoleren voor elke patiënt afzonderlijk. 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. Dit maakt verbetering van deze therapie noodzakelijk.

Doel/hypothese: Het aantonen 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 van onderzoek: 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 klinische setting voor de behandeling van kanker.

Titel studie: Effect of Fer kinase downregulation on metastasis of MDA-MB-231 cells
DEC nummer: 2010.III.10.120

De rol van Fer kinase in borstkanker

Achtergrond: Borstkanker is de belangrijkste kanker gerelateerde doodsoorzaak in vrouwen. Dit wordt voornamelijk veroorzaakt door uitzaaiingen van de borstkanker waartegen geen effectieve behandelingen mogelijk zijn. De onderzoekers hebben een eiwit geïdentificeerd, Fer kinase, dat een mogelijke rol speelt in het uitzaaien van borstkanker. Uit in vitro proeven blijkt dat Fer kinase noodzakelijk is voor de groei en verplaatsing/uitzaaiing van borstkankercellen.

Doel/hypothese: Het doel van de studie is te bepalen welke rol Fer kinase speelt in het uitzaaien van borstkanker. De hypothese is dat het remmen van Fer kinase het uitzaaien van borstkankercellen in vivo kan voorkomen.

Opzet van onderzoek: In deze studie willen de onderzoekers humane borsttumorcellen, welke zijn gemodificeerd zodat Fer kinase niet actief is, inbrengen in een muis. Zij bepalen dan de mogelijkheid van deze cellen (met en zonder actief Fer kinase) om uit te zaaien naar de longen en de botten, wat de meest voorkomende plekken zijn waar borstkanker uitzaaiingen in mensen gevonden worden. Omdat het proces van uitzaaien van borsttumoren erg complex is en alleen in muismodellen bestudeerd kan worden, zijn deze noodzakelijk voor deze studie.

Titel studie: Peri- en postchirurgische effecten van conventionele open ovariëctomie versus laparoscopische ovariëctomie bij fretten
DEC nummer: 2010.III.10.121 (was 2010.III.06.073)

Achtergrond: Sterilisatie is een frequent uitgevoerde ingreep bij vrouwelijke fretten. Dit onderzoek biedt de mogelijkheid om de fret in de toekomst op een minder ingrijpende manier te steriliseren.

Doel/hypothese: Fretten die op de traditionele manier gesteriliseerd worden, hebben een langere postoperatieve herstelperiode en meer postoperatieve pijn dan fretten die door middel van een kijkoperatie gesteriliseerd worden.

Opzet van onderzoek: Twee groepen van elk 9 dieren worden binnen 1 maand gesteriliseerd. Deze dieren staan al gepland om voor een andere reden, die niet aan dit onderzoek gerelateerd is, gesteriliseerd te worden. De ene groep door middel van de conventionele techniek, de andere groep door middel van een kijkoperatie. Na elke ingreep zal met behulp van een scoresysteem een cijfer aan de postoperatieve pijn bij elke fret toegekend worden. De fretten worden gedurende 24 uur na elke ingreep door middel van een camera geobserveerd. Tevens zal tijdens de ingreep en 24 uur na de ingreep bloed afgenomen worden onder narcose om enkele stress-gerelateerde parameters in het bloed te kunnen bepalen.

Titel studie: Mechanismen en therapie voor voedselallergie: Effect van AhR liganden op de interactie van dendritische cellen met pinda-specifieke T cellen

DEC nummer: 2010.III.10.122

Achtergrond: Voedselallergie treedt op bij 5% van de kinderen en bij zo'n 2% van de volwassenen. Er zijn geen therapieën voor handen 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. 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.

Doel/hypothese: 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 zal het effect van verschillende stoffen (die binden aan de AhR) op een bepaalde soort cellen van het immuunsysteem die een rol spelen in voedselallergie, namelijk dendritische cellen (DCs) en T cellen worden onderzocht.

Opzet van onderzoek: Het gebruik van muizen als donoren van DCs en pinda-specifieke T cellen is nodig om de fundamentele aspecten van het afweersysteem te bestuderen in relatie tot modulatie van voedselallergische reacties. DCs zullen worden geïsoleerd uit het beenmerg en CD4+ T cellen zullen worden geïsoleerd uit de milt. De DCs zullen worden gestimuleerd met pinda en vervolgens zullen de pinda-gestimuleerde DCs en pinda-specifieke T cellen worden samengebracht in de aanwezigheid van AhR liganden.

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 gewrichtvervangende 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 waarin 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 het mechanisme van het ontstaan en daarmee behandeling van artrose beter bestuderen.

Opzet van onderzoek: Het model maakt gebruik van in vivo ontwikkelde artrose in de hondenknie volgens een bestaand model. Modulatie vindt (na euthanasie van de hond) 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. In het huidige onderzoek zal in eerste instantie gebruik worden gemaakt van gezonde dieren om het ex vivo model verder te optimaliseren.

Titel studie: DNA damage checkpoint recovery in vivo

DEC nummer: 2009.III.10.098

Herstart van celdeling na DNA schade

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 twee 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 van onderzoek: 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: Capability of a non-toxinogenic *C. difficile* vaccine strain to colonize neonatal piglets
DEC nummer: 2010.III.11.126

Kolonisatie capaciteit van een niet-toxinoge C. difficile stam in neonatale biggen

Achtergrond: Clostridium difficile is de belangrijkste oorzaak van ziekenhuis geassocieerde diarree bij mensen. Wereldwijd en ook in Nederland vindt een toename van het aantal infecties plaats. Het is nog onbekend hoe deze toename verklaard kan worden. Alleen toxinogene *C. difficile* stammen veroorzaken ziekte. *C. difficile* veroorzaakt ook ziekte bij jonge biggen. Het aantreffen van dezelfde *C. difficile* types bij zowel varkens als mensen is een aanwijzing dat overdracht van deze bacterie tussen diersoorten mogelijk plaatsvindt. Koloniseren van biggen met een niet-ziekteverwekkende *C. difficile* kan mogelijk ziekte bij de biggen voorkomen en kans op overdracht van de ziekteverwekkende bacteriën verlagen.

Doel/hypothese: Het vaststellen of een niet-toxinogene stam kan aanslaan en vervolgens persisteren in het darmkanaal van jonge biggen. Daarnaast bepalen of deze niet-toxinogene stam kan worden overgedragen op nestgenoten door contact.

Opzet van onderzoek: 5 tomen biggen worden geselecteerd voor het onderzoek. Per toom worden 5 biggen oraal geïnoculeerd met niet-toxinogene *C. difficile* sporen. Vervolgens worden rectale monsters genomen door middel van swabs van zowel de geïnoculeerde biggen als hun nestgenoten om te bepalen of de niet-toxinogene sporen kunnen persisteren en verspreiden in de biggen. Gedurende 14 dagen zullen de biggen dagelijks bemonsterd worden. Het vaststellen of de niet-toxinogene sporen aanwezig zijn, zal gebeuren door een bacteriekweek van de swab in te zetten en de gekweekte isolaten met moleculaire technieken te analyseren.

Titel studie: The effect of treated yeast protein, essential oils and natural vitamin E on growth performance and health parameters of rearing calves
DEC nummer: 2010.III.11.127

Het effect van behandeld gistewit, etherische oliën en natuurlijke vitamine E op groei en gezondheid van kalveren

Achtergrond: Vanwege een stijgende resistentie tegen antibiotica bij de mens (en dier) moet het medicijngebruik in de dierhouderijsector worden verminderd. Daarnaast is het ook vanuit het oogpunt van dierenwelzijn wenselijk dat de dieren op een gezonde wijze kunnen opgroeien zonder dat daar (overmatig) medicijngebruik voor nodig is.

De diervoedersector houdt zich daarom actief bezig met de ontwikkeling van additieven en compleetvoeders met een positief effect op diergezondheid. Door het gebruik van deze producten zal uiteindelijk het medicijngebruik in de veehouderij omlaag kunnen.

Doel/hypothese: Het doel van dit onderzoek is te bepalen of kalvermelken met daarin verschillende gezondheidsproducten een positief effect hebben op groeiprestaties en diergezondheid (immunitet) van het jonge kalf gedurende de eerste drie maanden van z'n leven.

Opzet van onderzoek: Het effect van de gezondheidsproducten wordt beoordeeld door kalveren te monitoren op gewicht/groei, diarree, voeropname en gezondheid. Daarnaast worden bloedmonsters beoordeeld op verschillende immunologische parameters om meer inzicht te krijgen in de effecten van de geteste producten op diergezondheid.

Titel studie: Effect of adjuvant on subcutaneous immune responses

DEC nummer: 2010.III.11.128

Vaccinatie in de huid - simpel maar niet altijd succesvol. De rol van stimulerende stoffen in het vaccin

Achtergrond: De huisvesting van legkippen is in de afgelopen decennia sterk veranderd ten gunste van het welzijn van de dieren. De kippen zijn van kooi (batterij)huisvesting naar open stallen en vrije uitloopsystemen gegaan. De sterk verbeterde huisvesting heeft echter geresulteerd in het feit dat de dieren meer blootstaan aan ziekteverwekkers, waardoor men meer is gaan vaccineren. Na vaccinatie wordt dmv bloedonderzoek bekeken of het vaccin een goede reactie heeft opgewekt. Nu blijkt dat een deel van de dieren een hele goede reactie heeft gehad, maar een deel van de dieren reageert niet voldoende. De reden voor het gebrek aan een uniforme reactie is onbekend en wordt in dit project onderzocht.

Doel/hypothese: De hypothese is dat de variatie in reactie na vaccinatie in de huid wordt veroorzaakt door de cellen die het vaccin als eerste opnemen. Ruwweg zijn er 2 typen cellen die het vaccin kunnen opnemen. Opname door het ene type resulteert in goede reacties en bescherming tegen ziekten, opname door het andere type resulteert niet in bescherming.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers willen kippen in de huid vaccineren. Daarbij worden 3 verschillende stimulerende stoffen aan het vaccin toegevoegd. Dit zijn stimulerende stoffen die op de markt zijn. Op verschillende tijden na vaccinatie kijken de onderzoekers in de huid welke typen cellen er zijn en of er een verband bestaat tussen de cellen, de stimulerende stof die gebruikt is en de opgewekte reactie. Deze laatste kunnen ze meten in het bloed. Afweerreacties na vaccinatie kunnen onderzoekers niet meten zonder gebruik te maken van proefdieren. In dit onderzoek hoeven geen modeldieren gebruik te worden, maar kan direct in het doeldier worden getest waar de problemen zich in het de praktijk in voordoen..

Titel studie: Immunotherapie voor voedselallergie met mono- of dimere eiwitten

DEC nummer: 2010.III.11.129

Immunotherapie voor voedselallergie: Mogelijkheden van immunotherapie met melkeiwitten

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 of verbeterde therapieën te ontwikkelen.

Doel/hypothese: Immunotherapie voor voedselallergie is nu nog risicovol. Het doel van dit project is te analyseren in de muis hoe effectief immunotherapie (subcutaan inspuiten van allergeen) met een zuiver monomeer of dimeer melkeiwit, melkallergie in muizen kan behandelen.

Opzet van onderzoek: Muizen worden gesensitiseerd tegen β -lactoglobuline (een melkallergeen), gevolgd door immunotherapie (subcutane injecties) met monomeer of dimeer β -lactoglobuline. Hierna volgt een orale challenge met β -lactoglobuline om te zien of de immunotherapie effectief is geweest.

Titel studie: Acute effecten van sensitiserende medicijnen

DEC nummer: 2010.III.11.130

Acute effecten van sensitiserende medicijnen

Achtergrond: Medicijnallergie is moeilijk te voorspellen en staat volgens cijfers van de FDA-USA bekend als de belangrijkste oorzaak voor het mislukken van nieuw te ontwikkelen medicijnen. Helaas worden dergelijke reacties vaak pas in een laat stadium van medicijnontwikkeling 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 kennis omtrent de oorzaak van verschillende allergische aandoeningen die het gevolg zijn van blootstelling aan medicijnen.

Opzet van onderzoek: 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. Om de korte termijn effecten van medicijnen te kunnen onderzoeken, zullen muizen oraal worden behandeld met verschillende medicijnen, waarna in verschillende organen de korte termijn effecten van deze medicijnen onderzocht zal worden.

Titel studie: Carbamazepine geïnduceerde overgevoeligheid

DEC nummer: 2010.III.11.131 (was 2010.III.07.078)

Achtergrond: Medicijnallergie is de belangrijkste oorzaak voor het mislukken van nieuw ontwikkelde medicijnen. Dit wordt vaak in een laat stadium ontdekt en 5-20% van patiënten lijdt aan de een of andere vorm van medicijnallergie. Hoe deze ongewenste reacties op medicijnen ontstaan is grotendeels onbekend. Het medicijnallergie-onderzoek binnen IRAS, faculteit Diergeneeskunde, richt zich op verkrijgen van meer kennis omtrent mechanismen om betere voorspellende modellen te ontwikkelen. Carbamazepine is een anti-epilepticum waarvan bekend is dat het overgevoeligheid kan veroorzaken.

Doel/hypothese: Onderzoeken hoe carbamazepine overgevoeligheidsreacties veroorzaakt.

Opzet van onderzoek: Daartoe worden muizen blootgesteld aan carbamazepine en vervolgens wordt de immuunrespons gemeten. Tevens worden muizen eerst oraal blootgesteld aan carbamazepine om te bepalen of dit de immuunrespons verergert. Met verkregen kennis wordt ook getracht voorspellende modellen voor medicijnallergie te ontwikkelen.

Titel studie: Immuun modulatie door postnatale LC-PUFA supplementatie

DEC nummer: 2010.III.03.042

De effecten van postnatale supplementatie met lang-keten meervoudig onverzadigde vetzuren (LC-PUFAs)

Achtergrond: Het immuunsysteem ontwikkelt zich in de periode rond de geboorte. Het is bekend dat LC-PUFAs het immuunsysteem kunnen beïnvloeden en dat deze vetzuren via de moedermelk het kind kunnen bereiken. Naast de directe effecten van LC-PUFAs zijn er ook aanwijzingen dat maternale diëten een lange termijn effect kunnen hebben op het immuunsysteem van het kind.

Doel/hypothese: Onderzoeken welke LC-PUFAs het beste effect hebben op de ontwikkeling van het immuunsysteem

Opzet van onderzoek: Tijdens de ontwikkeling vinden er complexe veranderingen plaats in het immuunsysteem. Hierbij zijn verschillende celtypen en organen betrokken. Voor het bestuderen van het samenspel van zoveel verschillende celtypen en organen zijn nog geen alternatieven ontwikkeld. Dit maakt het gebruik van proefdieren noodzakelijk. Om te onderzoeken welke LC-PUFAs het beste effect op de ontwikkeling van het immuunsysteem hebben, willen de onderzoekers moedermuizen verschillende diëten geven waarna ze de immuunrespons van haar nakomelingen zullen onderzoeken.

Titel studie: Het effect van prebiotica tijdens een allogene zwangerschap in een C57BL/6xBalb/c kruising

DEC nummer: 2010.III.11.132 (was 2010.III.03.043)

Het effect van prebiotica op het maternale en foetale immuunsysteem

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, wiens immuunsysteem nog niet volledig ontwikkeld is, een gunstig effect is.

Doel/hypothese: In deze studie wordt onderzocht of de effecten van prebiotica die in vorig experiment met genetisch identieke muizen gevonden zijn, ook optreden in muizen waarbij moeder en foetus niet genetisch identiek zijn, hoe deze effecten tot stand komen en of de effecten afhankelijk zijn van de stam van de moedermuise.

Opzet van onderzoek: Tijdens de zwangerschap vinden er complexe veranderingen plaats in het immuun systeem, hierbij zijn verschillende celtypes en organen betrokken. Omdat er een interactie tussen meerdere systemen bekeken moet worden, is het gebruik van proefdieren noodzakelijk. Om te onderzoeken of prebiotica in niet genetisch identieke moeders en foetussen hetzelfde effect hebben als in genetisch identieke muizen en hoe dit effect tot stand komt, willen de onderzoekers in zwangere C57Bl/6 muizen op een dieet met prebiotica kijken naar verschillende immuunparameters.

Titel studie: Invloed van vasten op de electrolytenhuishouding en zuur-base status van koeien

DEC nummer: 2010.III.11.133

De invloed van vasten op de mineralen- en zuur-base-huishouding bij koeien

Achtergrond: Koeien met een te laag kaliumgehalte in het bloed kunnen niet meer opstaan (spierzwakte) en hebben een afwijkend bloedbeeld (veranderde zuur-base-status). Dit zou kunnen ontstaan, wanneer koeien door ziekte veel minder opnemen, zoals bijvoorbeeld bij de stofwisselingsziekte “slepende melkziekte”. De mineralen- en zuurbasis-huishouding van het lichaam van de koeien past zich aan wanneer het dier stopt met eten, maar het is niet goed bekend welke verschuivingen er nu precies optreden. Met dit onderzoek proberen de onderzoekers meer te weten te komen over deze aanpassingen door koeien tijdelijk te laten vasten, zodat beter wordt begrepen hoe bepaalde klinische verschijnselen bij zieke dieren ontstaan.

Doel/hypothese: Doel: Vaststellen van het effect van 48 uur vasten op de elektrolytenhuishouding (o.a. het kaliumgehalte van het bloed), de zuur-base status (o.a. de zuurgraad van het bloed) en hartslag en -ritme bij gezonde, volwassen koeien.

Hypothese: Bij koeien die vasten daalt het kaliumgehalte en stijgt de zuurgraad van het bloed.

Opzet van onderzoek: In de kliniek van de afdeling Landbouwhuisdieren worden 5 koeien 4 dagen gehuisvest in een onderzoeksstal en gedurende 48 uur (dag 2 en 3) gevestigd (wel onbeperkt toegang tot drinkwater). De periode van 48 uur is gekozen, omdat er na verwachting in de eerste 24 uur weinig veranderingen in de elektrolyten- en zuurbasis-huishouding optreden. Dit komt omdat er in de pens (één van de voormagen) van koeien altijd nog een “voorraad” voer aanwezig is. Tijdens deze onderzoeksperiode worden de volgende handelingen/metingen bij de koeien gedaan: 5 x per dag opname van ademfrequentie, hartslag en temperatuur, 3 x per dag bloedafname, 1 x per dag verzamelen van urine en 1 x per dag een ECG (hartritme).

Titel studie: CD95L and TRAIL in death receptor mediated metastasis formation.

DEC nummer: 2009.III.06.047

De invloed van cel dood signalering in tumorvorming en lever uitzaaiingen van darmkanker

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 signalearingsroutes die uitzaaiingen veroorzaken moet leiden tot de ontwikkeling van therapeutica die deze routes remmen en zo de overleving van darmkanker vergroten.

Doel/hypothese: Eerder onderzoek heeft laten zien dat in een grote groep darmtumoren met een specifieke genetische verandering (KRAS mutatie), stimulatie van één van de celdood signaleringsmechanismen kan leiden tot toegenomen migratie en invasie. In dit project zal worden onderzocht of stimulatie van dit celdoodmechanisme ook invloed heeft op het proces van tumorgroei en uitzaaiingen.

Opzet van onderzoek: 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. Laboratorium onderzoek en later een muizenmodel heeft aangetoond dat stimulatie van een celdoodmechanisme verhoogde migratie en invasie tot gevolg heeft bij een specifieke groep darmtumoren. Gezien dit belangrijke processen zijn met betrekking tot uitzaaien wordt onderzocht of dit mechanisme ook invloed heeft op het uitzaaien van darmtumoren en of dit kan worden geremd door interventie van deze signalering.

Titel studie: Preventieve effecten van prebiotica bij hen's egg allergie

DEC nummer: 2010.III.11.134

Rol van prebiotica in immuunmodulatie in het bijzonder in allergische reacties tegen voedselcomponenten

Achtergrond: Voedselallergieën brengen vervelende klinische verschijnselen met zich mee, en zij zijn ook de eerste stap in de "Atopic March", een verschijnsel waarbij kinderen met voedselallergie ook gevoeliger blijken voor het ontwikkelen van andere allergische aandoeningen, zoals allergisch astma. Omdat kippenei-allergie (hen's egg; HE), naast koemelkallergie, de meest voorkomende vorm van voedselallergie is, willen de onderzoekers hun voedselallergie-model gaan gebruiken voor het bestuderen van de rol van prebiotica in het voorkomen van HE.

Doel/hypothese: Doel eerste deel van het experiment, optimalisatie van ons experimentele protocol;

Hypothese tweede deel van het experiment: nakomelingen van moedermuizen met HE zullen minder allergische verschijnselen ontwikkelen als de moedermuis ten tijde van zwangerschap/lactatie een prebioticadieet heeft gehad.

Opzet van onderzoek: In het eerste deel van het experiment zullen muizen allergisch gemaakt worden voor hen's egg. Bij nakomelingen van deze dieren bekijken de onderzoekers in welke mate je ze moet blootstellen aan hen's egg om zo verschillen op te kunnen pikken tussen dieren met/zonder allergische moeder. Dit "suboptimale sensibiliseren" doen ze, omdat je, wanneer je de dieren op reguliere wijze allergisch zou maken, de effecten van de maternale allergie niet meer te meten zijn.

In het tweede deel van het experiment zal met het geoptimaliseerde protocol worden onderzocht of nakomelingen van allergische moedermuizen die t.t.v. de zwangerschap/lactatieperiode een prebioticadieet hebben gehad minder makkelijk allergisch kunnen worden.

Titel studie: Therapeutische en preventieve effecten van prebiotica bij hen's egg allergie DEC nummer: 2010.III.11.135

Rol van prebiotica in immuunmodulatie in het bijzonder in allergische reacties tegen voedselcomponenten.

Achtergrond: Voedselallergieën brengen vervelende klinische verschijnselen met zich mee en zij zijn ook de eerste stap in de "Atopic March", een verschijnsel waarbij kinderen met voedselallergie ook gevoeliger blijken voor het ontwikkelen van andere allergische aandoeningen, zoals allergisch astma. Omdat kippenei-allergie (hen's egg; HE), naast koemelkallergie, de meest voorkomende vorm van voedselallergie is, willen de onderzoekers het voedselallergiemodel gaan gebruiken voor het bestuderen van de rol van prebiotica in het voorkomen en behandelen van HE.

Doel/hypothese: Hypothese eerste experiment: prebiotica kunnen ervoor zorgen dat HE minder makkelijk ontwikkelt. Hypothese tweede experiment: dieren die al HE hebben, gaan door prebiotica minder klinische verschijnselen vertonen.

Opzet van onderzoek: In het eerste experiment zullen muizen terwijl ze op een controle of prebioticadieet staan allergisch gemaakt worden voor hen's egg, waarna de onderzoekers middels het meten van klinische verschijnselen en ex-vivo parameters zullen bepalen of prebiotica een beschermend effect hebben (preventie). In het tweede experiment wordt onderzocht of in dieren met een bestaande allergie vergelijkbare parameters kunnen worden gemoduleerd middels een prebioticadieet (therapeutisch).

Titel studie: Biodistributie van nanocarriers voor siRNA DEC nummer: 2010.III.11.136 (was 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 van onderzoek: In deze studie vergelijken de onderzoekers verschillende carriers voor siRNA, en kijken ze naar het effect van PEG adsorptie aan deze carriers op accumulatie in verschillende organen en de tumor van een muis als proefdiermodel.

Titel studie: Validation of the CX2C marker in healthy dogs receiving cartilage as a part of their meal DEC nummer: 2010.III.11.137

Bepalen van de toepasbaarheid van een (CX2C-)test voor hondenras met artrose

Achtergrond: Doel is om te achterhalen of dieetinvloeden een rol spelen bij een nieuwe test voor de vroegtijdige diagnostiek van gewrichtsslijtage, waarbij afbraakproducten van gewrichtskraakbeen in bloed en urine worden bepaald. Gewrichtsslijtage is een veelvuldig voorkomend ziektebeeld bij de hond en vroegtijdige diagnostiek d.m.v. CX2C bepaling kan helpen bij het stellen van de diagnose bij kreupel honden, waarna de oorzaak kan worden vastgesteld om vervolgens een adequate therapie in te stellen. Voederbestanddelen (zoals kraakbeen in de grondstoffen van hondenvoer) zouden een storende invloed kunnen uitoefenen op de bepaling, waardoor deze test waardeloos is voor gebruik in de diergeneeskunde.

Doel/hypothese: Aantonen of dieetinvloeden een rol spelen bij gebruik van de CX2C kits bij honden

Opzet van onderzoek: 8 honden zullen worden gevoerd met een kraakbeen vrij dieet (= zelfbereid gebalanceerd dieet). Aan het begin en aan het eind van een 2-weekse periode wordt er bloed afgenomen voor onderzoek op kraakbeenafbraakproducten. Vervolgens krijgen deze honden een commercieel dieet. Op dag 1 wordt bloed en urine afgenomen op verschillende tijdstippen om te zien of de spiegel van kraakbeenafbraakproducten toeneemt; de waarden zullen worden vergeleken met bloed en urine van patiënten met OA als referentiewaarden van de patiëntengroep. De test zal worden herhaald met een andere commerciële diëten en met het voeren van het kraakbeenvrije dieet aangevuld met geëxtrudeerd (stoombehandeling) kraakbeen.

Titel studie: Preklinische onderzoeken voor ontwikkeling gentherapie bij de ziekte van Hurler DEC nummer: 2010.III.02.034

Achtergrond: De ziekte van Hurler is een lethaal erfelijke aandoening waarvoor nog geen doeltreffende therapie is ontwikkeld. Voor deze patiënten is enzym (IDUA) therapie of een stamceltransplantatie de enige behandelingen. Echter, de schade aan hersenen en het skelet blijft bestaan.

Doel/hypothese: D.m.v. genetisch corrigeren van autologe hemopoietische en niet-hemopoietische stamcellen wordt getracht een effectieve afname van de stapelingsproducten te bewerkstelligen, waardoor orgaanfuncties zich herstellen. Door een hoger IDUA-niveau te krijgen zou de therapie beter aanslaan.

Opzet van onderzoek: Voor dit onderzoek worden op verschillende leeftijden van de muizen gentherapie toegepast. Door autologe Hurler stamcellen genetisch te corrigeren wordt onderzocht bij welk enzym niveau de symptomen worden bestreden en/of voorkomen. Verder wordt de veiligheid van deze behandeling onderzocht op de lange termijn (1 jaar).

Vergadering 15 december 2010

Titel Fok: MPS1 (IDUA knock out), GG2756 (met ongerief)

DEC nummer: 2010.III.12.138

Achtergrond: De behandeling van kinderen met het MPS1 syndroom (Ziekte van Hurler) is (1) enzym behandeling, die kostbaar is en een matig effect heeft (2) en beenmergtransplantatie, wat niet in elk geval mogelijk. De levensverwachting en symptoombestrijding van getransplanteerde kinderen is verbeterd maar er is nog veel onderzoek nodig naar verbeteringen van de transplantatie of alternatieve therapieën. In het WKZ is een studie gestart naar de mogelijkheden van gentherapie in de behandeling van MPS1. De symptomen van de MPS1 muizen komen overeen met het klinische beeld van de ziekte van Hurler. Het MPS1 muizenmodel moet een duidelijk beeld geven over de toepasbaarheid, veiligheid en efficiëntie van deze nieuwe behandelmethodes. Om de efficiëntie van de behandeling te onderzoeken in de ontwikkelende muis maken de onderzoekers gebruik van bloed en urine onderzoeken en real-time image technieken, waarvoor ze de muizen niet hoeven op 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 zich op latere leeftijd voor ongerief zorgt in dit muizenmodel, worden de muizen voor hun 30ste levensweek in experimenten gebruikt en/of gedood.

Titel studie: De rol van mestcellen in het mediëren van tumorgroei en tumorprogressie

DEC nummer: 2010.III.10.117

Achtergrond: De betrokkenheid van mestcellen bij angiogenese/tumorprogressie wordt in de literatuur steeds duidelijker. In voorgaande experimenten met een bepaald tumormodel is gebleken dat mestcellen aanwezig zijn rondom tumorweefsel in muizen. Muizen die geen mestcellen hebben laten een verminderde tumorgroei zien. Om er zeker van te zijn dat de mestcellen verantwoordelijk zijn voor de verminderde tumorgroei, dient het tumormodel ook uitgevoerd te worden met muizen die geen mestcellen hebben, maar waarbij normale mestcellen voor de start van het experiment worden geïnjecteerd. Injectie van mestcellen zorgt ervoor dat het aantal mestcellen in vrijwel alle weefsels weer normaalwaarden aanneemt.

Doel/hypothese: Afwezigheid van mestcellen leidt tot verminderde tumorgroei. Injectie van mestcellen in muizen waarin normaal geen mestcellen aanwezig zijn, brengt de tumorgroei terug naar hetzelfde niveau als in normale muizen.

Opzet van onderzoek: Er bestaan muizenstammen waarin geen mestcellen voorkomen (mestcel deficiënt). Omdat de afwezigheid van mestcellen in deze stammen niet de enige afwijking is, worden enkele weken voor aanvang van het experiment mestcellen geïnjecteerd in deze mestcelloze muizen. De tumorgroei wordt geanalyseerd in normale muizen en mestcel deficiënte muizen met en zonder geïnjecteerde mestcellen. De tumorgroei wordt vergeleken met de tumorgroei in normale muizen. Omdat de onderzoekers geïnteresseerd zijn in de rol van mestcellen bij tumorprogressie en het daarbij horende ontstekingsproces is een in vivo model noodzakelijk. Naast mestcellen spelen teveel andere celtypen en processen een rol om dit model in vitro te testen

The in-vivo biocompatibility and degradation of scaffolds based on a novel functionalized polyester DEC nummer: 2010.III.12.139

De biocompatibiliteit en degradeerbaarheid van een nieuw gefunctionaliseerd dragermateriaal voor de vervaardiging van botconstructen

Achtergrond: De vraag naar geschikt materiaal om (grotere) botdefecten, ontstaan bijvoorbeeld door trauma of tumor-resectie, te herstellen, overstijgt diens beschikbaarheid. Weefseltechnologie maakt het mogelijk om, met behulp van cellen, buiten het lichaam (bot)weefsel te kweken, om het daarna weer terug te plaatsen in het lichaam. Om dit weefsel te kweken zijn nieuwe dragermaterialen nodig waarop de botcellen kunnen groeien en die getolereerd worden door het lichaam. De onderzoekers hebben bestaande polymeren gemodificeerd om ervoor te zorgen dat ze beter degradeerbaar zijn en beter te tolereren in het lichaam.

Doel/hypothese: De vreemdlichaamreactie op, en degradeerbaarheid van een nieuw polymeer, dat in het lab veelbelovende eigenschappen laat zien om te dienen als dragermateriaal voor cellen om botweefsel te maken, dient onderzocht te worden. De onderzoekers verwachten dat het gemodificeerde polymeer beter getolereerd wordt door het lichaam en ook sneller afgebroken kan worden.

Opzet van onderzoek: In deze studie zullen 2 verschillende polymeren, te weten een nieuwe en oorspronkelijke variant van een bestaand polymeer, getest worden op afbreekbaarheid (na 1 en 3 maanden) en vreemdlichaamreactie in het lichaam. De voorspellende waarde van in vitro testen is beperkt, omdat behalve hydrolyse ook enzymatische routes de polymeren kunnen afbreken in het lichaam. Daarom kan dit alleen geëvalueerd worden in een diersmodel. Er is gekozen voor onderhuidse implantatie in een klein diersmodel, de immuuncompetente muizen (Balb/c), om een goed beeld te kunnen vormen van de afweerreactie en degradatie in het lichaam.

Titel studie: Antitumor effects of liposomal corticosteroids DEC nummer: 2010.III.12.140

Liposomale targeting van corticosteroiden

Achtergrond: Deze onderzoeksgroep is in staat gebleken liposomen specifiek op te laten hopen in de cellen die rondom de tumor een rol spelen bij het vormen van nieuwe bloedvaten. Corticosteroiden zouden als ze deze cellen bereiken een sterk remmende effect hebben op de vorming van nieuwe vaten. In deze studie wordt gekeken naar de antitumor effecten van corticosteroiden in verschillende formuleringen.

Doel/hypothese: Onderzoek het effect van verschillende afgifte snelheid van prednisolon fosfaat uit liposomen in haar antitumor effect in muizen met melanoma.

Hypothese: Het antitumor effect van liposomale prednisolon fosfaat zal worden verbeterd door het aanpassen van de afgiftesnelheid van prednisolon.

Opzet van onderzoek: Successievelijk zullen de volgende stappen worden gezet:

- 1) bepalen van de bloedspiegel en weefselaccumulatie bij tumordragende dieren;
- 2) bepalen van het therapeutisch effect bij tumordragende dieren.

Titel studie: Tumor development after radio frequency ablation in inducible Rb/p53 deficient mice DEC nummer: 2010.III.12.141 (was 2010.III.03.049)

Ontwikkeling van levertumoren in genetisch gemodificeerde muizen

Achtergrond: Leverkanker is de derde kankergerelateerde doodsoorzaak, wereldwijd. Levertumoren treden vaak op bij leverontstekingen, hepatitis.

Doel/hypothese: Door na het aanbrengen van een mechanische leverschade de tumorformatie te beoordelen kunnen de onderzoekers bepalen welke cellen van de lever tumoren vormen.

Opzet van onderzoek: Bij muizen wordt (onder anesthesie) mechanisch een van de leverlobben beschadigd (met necrose als gevolg). Op de plaats van necrose zal een levertumor ontstaan. Na tumorformatie zullen de muizen geëuthanaseerd worden om te onderzoeken welke cellen aanzet geven voor de ontwikkeling van de tumor.

Titel studie: Determination of detomidine concentration in blood and urine samples and quality of sedation after oral administration of detomidine

DEC nummer: 2010.III.12.142

Klinische effect en uitscheiding van via de mond toegediende detomidine gel bij het paard

Achtergrond: Detomidine is een middel dat versuffend en enigszins pijnstillend werkt. De Fédération Equestre Internationale (FEI) heeft besloten dat detomidine is aangemerkt als ongeoorloofd middel tijdens internationale wedstrijden. Dit wordt gecontroleerd door middel van het aantonen van detomidine en/of de afbraakproducten in bloed- en urinemonsters. Er is nu detomidine voor toediening in de mond onder de tong (oraal) op de markt gekomen, waarvoor de termijn tussen behandeling en het volledig verdwijnen uit het bloed en uit de urine nog niet bekend is. Ook is nog niet bekend hoe lang paarden er klinische ‘voordeel’ aan zouden kunnen hebben.

Doel/hypothese: Het doel van het onderzoek is het vaststellen van de uitscheidingstijd van detomidine in het bloed en urine na orale toediening. Ook zal de totale duur van het klinisch effect worden onderzocht, alsmede het tijdstip waarop er sprake is van optimale sedatie. De hypothese is dat de uitscheidingstijd en mogelijk de werkingsduur langer zal zijn bij de orale toediening dan na intraveneuze toediening.

Opzet van onderzoek: Het onderzoek wordt uitgevoerd met 10 Nederlandse warmbloedmerries. Ieder paard wordt behandeld met detomidine volgens het formele voorschrift. Vervolgens worden op vaststaande tijdpunten bloed en urinemonsters worden afgenomen. Ook worden gedurende de eerste uren reactietests (reactie op geluid scheermachine, op aanraken, op vreemde voorwerpen) uitgevoerd en ook het bewegingspatroon in stap en eventueel draf beoordeeld. Dit onderzoek kan niet in het laboratorium gesimuleerd worden, omdat de verdeling, uitscheiding en effectiviteit van detomidine alleen in het doeldier = levend paard onderzocht kan worden.

Titel studie: Generation of keratinocyte cell lines from conditional knockout mice to assess the role of E2F1, E2F7 and E2F8 during the two stage carcinogenesis protocol in vitro

DEC nummer: 2008.III.11.114

Genereren van verschillende cellijnen om de rol van verschillende eiwitten die de cel cyclus reguleren te onderzoeken tijdens de ontwikkeling van huidtumoren

Achtergrond: De huid is een belangrijk orgaan dat het lichaam beschermt tegen schadelijke invloeden van buitenaf. De juiste regulatie van celgroei en differentiatie is cruciaal voor het behoud van de huid. Afwijkingen in de regulatie kunnen leiden tot meerdere ziekten, zoals huidtumoren. Recent hebben de onderzoekers drie eiwitten geïdentificeerd die belangrijk zijn in het remmen van tumorgroei in de huid en deze eiwitten remmen ook de voortgang van goedaardige naar kwaadaardige tumoren. Het onderliggende mechanisme is echter nog niet ontrafeld.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is het genereren van verschillende cellijnen waar deze eiwitten uitgeschakeld zijn en hiermee moleculaire studies te doen om de mechanismen van deze eiwitten in het remmen van tumoren te vinden.

Opzet van onderzoek: Er zijn momenteel geen huidcellijnen beschikbaar zonder deze eiwitten, dus moeten de onderzoekers proefdieren gebruiken om de specifieke cellijnen te maken. Het is belangrijk om de expressie van de eiwitten zo efficiënt mogelijk te voorkomen. Dit kan alleen worden bereikt door cellen van muizen te gebruiken waar deze eiwitten zijn uitgeschakeld

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.

DEC nummer: 2010.III.12.143 (was 2009.III.11.105)

Het effect van chemotherapie en andere antitumor behandelingen op het metastase vorming

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. Bekend is 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 zich 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 van onderzoek: 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 de onderzoekers zien wat voor effect chemotherapie nog meer heeft behalve het aanvallen van tumorcellen. Ze proberen daarmee combinatietherapieën te vinden die de chemotherapie effectiever maken. Onderzoek bij muizen geeft de mogelijkheid om te onderzoeken wat er exact gebeurt in de patiënten met snelle progressie, en is noodzakelijk om de behandeling voor deze groep patiënten te kunnen verbeteren.

Titel studie: Invloed van apoC1 in tumoren

DEC nummer: 2010.III.12.144

Wat is de rol van apoC1 in tumorontwikkeling en progressie?

Achtergrond: ApoC1 is een klein eiwit dat vooral door de lever gesynthetiseerd wordt, maar ook door macrofagen. Het is al gebleken dat ApoC1 in chronische ontstekingsziekten een ontstekingsstimulerende werking heeft. In tumorweefsel en in bloed van patiënten is gebleken dat apoC1 substantieel verhoogd tot expressie komt, maar wat de functie van apoC1 is in tumorontwikkeling en -progressie is nog niet bekend. Mogelijk beïnvloedt apoC1 ook in tumoren het ontstekingsmechanisme. Met dit onderzoek willen de onderzoekers de invloed van apoC1 achterhalen, zodat ze mogelijk nieuwe aangrijppingspunten voor antikankertherapieën kunnen ontwikkelen.

Doel/hypothese: Het doel van dit onderzoek is de rol van apoC1 in tumorvorming en progressie achterhalen in combinatie met een aanwezig immuunsysteem, omdat het immuunsysteem een verband lijkt te hebben met apoC1 en tumorvorming.

Opzet van onderzoek: Voor dit onderzoek willen de onderzoekers 3 groepen muizen gebruiken, 1 met apoC1 deficiënte, 1 met humaan apoC1 transgene en 1 met wildtype muizen. De drie groepen krijgen melanoma tumorcellen, waarna de muizen in 2 weken een tumor ontwikkelen. Deze tumoren zullen vervolgens gebruikt worden om de fundamentele rol

van apoC1 te onderzoeken. De inzet van proefdieren voor het achterhalen van de rol van apoC1 is noodzakelijk, omdat de onderzoekers niet weten welke cellen verantwoordelijk zijn voor de expressie van dit eiwit tijdens tumorontwikkeling. Bovendien is voor onderzoek naar werkingsmechanismen in tumoren de rol van het immuunsysteem erg belangrijk, dit kan alleen in complete organismen onderzocht worden.

Titel studie: Het effect van prebiotica op de overdracht van allergie van moeder naar kind DEC nummer: 2010.III.12.145

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, wiens immuunsysteem nog niet volledig ontwikkeld is, een gunstig effect is. Allergie wordt een steeds groter probleem. In de literatuur is bekend dat allergie in moeder een verhoogde kans geeft op allergie in haar kind. Tot nu toe zijn er geen goede behandelingen voor het voorkomen van het overdragen van allergie van moeder op kind.

Doel/hypothese: Omdat al bekend is dat bepaalde prebiotica de allergische response kunnen verminderen en de onderzoekers in vorige experimenten hebben gezien dat deze prebiotica tijdens de zwangerschap een positief effect hebben, willen zij in dit experiment onderzoeken of deze prebiotica de overdracht van allergie van moeder naar kind kunnen voorkomen of verminderen.

Opzet van onderzoek: Tijdens de zwangerschap vinden er complexe veranderingen plaats in het immuunsysteem. Hierbij zijn verschillende celtypes en organen betrokken. Omdat er een interactie tussen meerdere systemen bekeken moet worden, is het gebruik van proefdieren noodzakelijk. Om te onderzoeken of prebiotica tijdens de zwangerschap de overdracht van allergie van moeder op kind kan verminderen of misschien zelfs voorkomen, willen de onderzoekers in zwangere allergische muizen een dieet met prebiotica geven en kijken naar de ontwikkeling van allergie in haar nakomelingen.

Titel studie: Validatie van spontaan muis tumor model voor tumorontsteking inhibitie-vervolg DEC nummer: 2010.III.12.146

Achtergrond: In de voorgaande studie met dit spontaan tumormuis model is reeds vastgesteld dat formuleringen van een ontstekingsremmer (in combinatie met een geneesmiddel afgiftesysteem) tumorgroei kunnen remmen. Deze ontstekingsremmers kunnen verschillende sterke farmacologische effecten induceren, waaronder het remmen van ontstekingen en immuunprocessen. In deze aanvraag willen de onderzoekers de effecten op tumorontsteking door de doelgerichte afgifte formulering van deze ontstekingsremmer onderzoeken in hetzelfde muismodel waarbij borsttumoren spontaan ontstaan. Hierbij is de tumoromgeving en ontwikkeling beter te vergelijken met humane tumoren.

Doel/hypothese: Onderzoeken wat de invloed is van de therapie op tumorontsteking in de muis en daarnaast ook achterhalen of de soort tumorontsteking bij spontane tumoren in de muis overeenstemmen met tumorontstekingen in de mens.

Opzet van onderzoek: Kanker is een 'orgaan' dat gebruik maakt van allerlei systemen in het lichaam, o.a. het immuunsysteem en de bloedbaan. Het onderzoeken van een nieuwe kankertherapie is alleen mogelijk in een levend organisme, omdat juist het effect van al die samenwerkende systemen bepalen wat het effect van de therapie is. In dit onderzoek bekijken de onderzoekers of de tumorontsteking in een spontaan muismodel een goede vergelijkende waarde heeft met de mens en daarnaast bestuderen ze ook het immuunsysteem van de tumoren. Hiermee hopen ze nieuwe therapieën te ontwikkelen die beter aangrijpen op de tumorbiologie (niet alleen de tumorcellen opruimen, maar ook de omgeving te beïnvloeden zodat de tumor opgeruimd wordt).

Titel studie: Oocyte maturation, fertilization and early embryonic development in the horse
DEC nummer: 2010.III.12.147

De effecten van maternale leeftijd en moderne voortplantingstechnieken (MVT) op energiemetabolisme bij paardeneicellen en -embryo's.

Achtergrond: Het resultaat van een aantal moderne voortplantingstechnieken (bijv. invriezen van embryo's en eicellen, in vitro fertilisatie) is nog teleurstellend; daarnaast is het duidelijk dat toenemende maternale leeftijd tot verminderde vruchtbaarheid leidt bij zowel mens als paard. Hoewel het duidelijk is dat verminderde embryo kwaliteit een belangrijke rol in beide processen speelt, is het niet duidelijk waarom de embryo's bepaalde afwijkingen oplopen. Echter, er zijn indicaties dat een verstoord energiemetabolisme de sleutel rol speelt bij verschillende belangrijke afwijkingen (te weinig energie om essentiële processen te laten gebeuren).

Doel/hypothese: Dit onderzoek zal zich focussen op de effecten van maternale leeftijd en de toepassing van MVT op het aantal en functionaliteit van mitochondriën in het eicel/embryo. De hypothese is dat een afnemen in het aantal mitochondriën, of de capaciteit om energie te genereren, ten grondslag ligt aan menige afwijkingen in embryo-ontwikkeling. Opzet van onderzoek: Voor het onderzoek worden zoveel mogelijk in vitro technieken toegepast nadat materiaal via het slachthuis is verkregen (eicellen). Echter, het onderzoek is niet volledig in vitro uit te voeren. Daarom worden ook paarden (jong en oud) ingezet om in vivo embryo's te produceren; eicellen en embryo's van jonge merries dienen als controle voor de effecten van maternale leeftijd / MVT op het aantal mitochondriën, en het metabolisme en 'developmental potential' van eicellen en embryo's. Hierbij wordt zoveel mogelijk gebruik gemaakt van gangbare technieken toegepast in de fokkerij (bijv. kunstmatige inseminatie, embryospoeling en ovum pick-up) welke weinig belastend zijn voor het dier.

Andere vergunninghouders:

Universiteit Twente

Titel studie: Ectopic implantation of biomaterials with and without cells in mice and rats
DEC nummer: 2010.III.10.125

Implantatie van stamcellen gecombineerd met biomaterialen in naakte muizen of ratten

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, gebruikmakend van haar expertise in stamcelbiologie en materiaalkunde. In het algemeen zullen er humane cellen worden gekweekt op een biomateriaal (bijv hydroxyapatiet) en deze celbiomateriaal 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 van onderzoek: 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. Vanzelfsprekend zijn proefdierexperimenten, tijdens de translatie van nieuwe technologieën van het laboratorium naar de patiënt, onontbeerlijk.

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.
DEC nummer: 2007.III.09.115

Onderhuidse implantatie in de naakte muis van primaire kraakbeencellen (chondrocyten) geco-implanteerd met dermale fibroblasten van de huid of mesenchymale stamcellen uit vet of beenmerg, gezaaid op een biomateriaal

Achtergrond en het doel van deze studie

CellCoTec is een biomedisch start-up bedrijf (onderdeel van de Universiteit Twente), dat nieuwe (cel-) therapieën voor de behandeling van kraakbeendefecten ontwikkeld. Met de steeds hogere levensverwachting en verhoogde interesse in high impact sportactiviteiten, groeit de populatie patiënten met een kraakbeendefect. 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 celtechnologie van CellCoTec.

Doel/hypothese: In deze preklinische 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. Echter, omdat je niet veel kraakbeen en dus cellen kunt afnemen om een totaal defect op te vullen met die 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. Nu is ook een vraag welk tweede type cel in combinatie met die primaire kraakbeencellen de beste kraakbeenvorming geeft. Verder willen ze 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 vs tweede celtype) geeft de beste kraakbeenvorming?
- Wat is het effect van de verschillende methoden om in een kortere 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 knie-operatie zelf (1-1,5 uur) en de standaard methode voor kraakbeencelisolatie 16-24 uur duurt en deze isolatiestap versneld moet worden.

Opzet onderzoek: Om dit te realiseren zullen onderhuids diverse biomaterialen, gezaaid met primaire chondrocyten en een tweede celtype, worden geïmplantéerd in muizen om deze na een periode van 6-10 weken te analyseren op de vorming van kraakbeen.

NUTRECO

Titel studie: Analyse het effect van voeding, voerttechnologie en natuurlijke additieven voor penssturing, op de pensafbraak en samenstelling van het pensmilieu van melkvee
DEC nummer: 2009.III.11.116

Nauwkeurige en pensgezonde voeding; door verbetering van de voederwaardering en natuurlijke penssturing

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 van het onderzoek: De fermentatie in de pens wordt onderzocht door de afbraak van voedermiddelen in de pens van melkvee te meten. Op deze manier kan de afbraak van voedermiddelen, de samenstelling van de pensinhoud en de pensgezondheid gemeten worden.

Titel studie: Effects of different transition concepts on dry matter intake, milk production, milk composition and health of dairy cows
DEC nummer: 2010.III.03.047

Effect van verschillende transitieconcepten op voeropname, melkproductie, melksamenstelling en gezondheid van melkkoeien

Achtergrond: Een goede voeding (voedingsconcept) van melkkoeien, in de van nature normale overgang (transitie) van niet melkgevend, naar melkgevend (na het baren van een kalf) is van belang voor de verbetering van de energiebalans en daardoor gezondheid en productie van de melkkoe.

Doel/hypothese: Het doel van dit experiment is te onderzoeken in hoeverre het niveau aan eiwit de eerste weken na de start van de lactatie, alsook de toevoeging van een specifiek vetzuur de melkproductie en bloedparameters van melkvee beïnvloeden.

Opzet van onderzoek: Melkkoeien worden gedurende de transitieperiode gevolgd. Bij het begin van de lactatie worden voerstrategieën toegepast ter verbetering van de gezondheid. De werking van deze strategieën op melkproductie en gezondheidsparameters wordt onderzocht. Deze effecten kunnen alleen in het doeldier, de melkkoe zelf onderzocht worden.

Titel studie: Health and performance of pigs

DEC nummer: 2009.III.02.018

Voedingsstrategieën voor gezondere varkens

Achtergrond: Goede gezondheid is de basis van een efficiënte groei van varkens. Met aangepaste voeding kunnen verteringsproblemen worden verminderd en kan de ziekteweerstand worden verbeterd. Diervoederingsrediënten worden uitgebreid getest voordat zij in de EU mogen worden gebruikt.

Doel/hypothese: Met aanpassingen in de voeding is het mogelijk de gezondheidstatus van varkens positief te beïnvloeden.

Opzet van het onderzoek: Het toevoegen van veelbelovende voedingsmiddelen aan voer voor varkens om vervolgens het effect op hun gezondheid te beoordelen. Voederproeven met pasgespeende biggen, verteringsproeven met biggen en vleesvarkens onder verschillende hygiëne- en houderijcondities.

Titel studie: The effect of energy source in sows in the peri parturient period on colostrum intake and piglet survival

DEC nummer: 2010.III.05.063, was 2008.III.12.120

Het effect van voeding op het op gang komen van melk productie bij zeugen

Achtergrond: Pasgeboren biggen hebben een grote kans te sterven als de colostrumproductie (eerste melk) van hun moeder onvoldoende is. De colostrumproductie wordt door hormonale veranderingen in gang gezet. Tevens blijkt er een grote individuele variatie in colostrumproductie te bestaan.

Doel/hypothese: Het onderzoeken of met zeugenvoeding de colostrumproductie en daarmee de overleving van pasgeboren biggen kan worden verbeterd.

Opzet van onderzoek: Voor dit onderzoek worden zeugen als proefdier ingezet, omdat dit het doeldier is. Een week voor de geboorte van de biggen tot een week na de geboorte van de biggen zullen twee groepen zeugen gevolgd worden. De ene groep krijgt standaard voer (controlegroep) en de andere groep (testgroep) krijgt het testvoer. Bij de geboorte en na een aantal uren zullen alle biggen worden gewogen om de biggengroei en colostrumopname te bepalen. Gezondheid en welzijn van zeugen en biggen worden gevolgd gedurende de proef.

Titel studie: Effect of nutrition during gestation on survival of piglets

DEC nummer: 2010.III.06.071

Het effect van voeding op de overlevingskans van pasgeboren biggen.

Achtergrond: Biggen met een laag geboortegewicht hebben een hogere sterftekans dan biggen met een normaal geboortegewicht. Door de genetische vooruitgang is het aantal geboren biggen per worp toegenomen, maar daarmee ook het aandeel biggen met een laag geboortegewicht. Voor de groei van de biggen is ontwikkeling van de placenta's (moederkoek) van belang. In dit onderzoek willen de onderzoekers bestuderen of ze de ontwikkeling van de placenta's met voeding kunnen beïnvloeden.

Doel/hypothese: Het doel van het onderzoek is het onderzoeken van het effect van het testvoer aan zeugen in de vroege dracht op de ontwikkeling van de placenta's. De hypothese is dat met het testvoer de placenta's van biggen beter ontwikkeld zullen zijn. Dit zal bijdragen aan een betere vitaliteit van de biggen.

Opzet van onderzoek: Voor dit onderzoek willen de onderzoekers zeugen als proefdier inzetten, omdat dit het doeldier is. De opzet van de proef is dat de zeugen na de lactatie worden geïnsemineerd en daarna verschillende voerbehandelingen gaan krijgen om het effect op de vitaliteit van haar nakomelingen te bestuderen. Gezondheid en welzijn van zeug en haar toom worden gevolgd gedurende de proef.

GENMAB

Titel studie: Onderzoek effecten op subcutane tumoren met imaging technieken

DEC nummer: 2010.III.04.059 (was 2008.III.01.008)

Evaluatie van monoclonale antistoffen voor behandeling van kanker mbv imaging in muizen

Achtergrond: Antistoffen zijn ontwikkeld die specifiek aan tumorcellen binden. Uit eerder onderzoek is gebleken dat hiermee tumorgroei geblokkeerd kan worden met weinig bijwerkingen.

Doel/hypothese: Explorierend onderzoek met imagingtechnieken om na te gaan hoe antistoffen de tumor binnendringen en aan tumorcellen binden.

Opzet van onderzoek: In muizen zullen menselijke tumorcellen geïmplant worden die onder de huid een tumor vormen (weinig ongerief). Er zullen fluorescent of radioactief gelabelde antistoffen toegediend worden waarna met imaging (SPECT of optisch) bestudeerd wordt hoe ze de tumor binnendringen.

Titel studie: Onderzoek in micrometastasemodellen in muizen met optical imaging

DEC nummer: 2010.III.08.094, was 2009.III.08.075

Evaluatie humane monoklonale antistoffen voor kankertherapie

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 monoklonale 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: Evaluatie van de therapeutische effectiviteit van humane monoklonale antistoffen in een in vivo model voor kanker.

Opzet van onderzoek: In deze studie zal in een transplantatie-tumormodel onderzoek gedaan worden naar de therapeutische effectiviteit van humane monoklonale antistoffen. Hierbij zullen humane tumorcellen die licht geven ingespoten worden bij muizen. Met een zeer lichtgevoelige camera wordt (niet invasief) de tumorontwikkeling in de muizen gevolgd en de remming daarvan na toediening van antistoffen bestudeerd. Omdat er veel ervaring is met dergelijke modellen is de voorspellende waarde voor de mens vrij groot.

3

Overzicht

Kamer I

Beeldvorming,
Gedrag en Hersenen,
GGO's

* Uitleg codes voorwaarden, vragen en opmerkingen etc. gesteld door de DEC aan onderzoeker

1	Verantwoordelijk onderzoeker
2	Andere regelgeving
3	Bevoegdheid/deskundigheid
4	Toezicht tijdens experiment
7	Doel onderzoek/vraagstelling
8	Belang onderzoek
9	Wetenschappelijke beoordeling
10	Ethische afweging
14	Proefopzet
15	Biotechnische handelingen
16	Anesthesie/analgesie
17	Euthanasie
18	Humane eindpunten
19	Eerst pilot uitvoeren
20	Looptijd
21	Fasering
22	Verlenging looptijd
24	Vermindering
25	Vervanging
26	Verfijning
27	Diersoort
28	Herkomst dieren
29	Schatting omvang fokoverschot
30	Bestemming overtollige dieren/hergebruik
31	Onderbouwing aantal dieren
33	Inschatting ongerief
34	Aangetast fenotype
37	(Tussentijdse) rapportage
38	Huisvesting
39	Lekensamenvattig
40	Samenwerking met derden
41	Administratief probleem
42	Opvragen pre-advies

Dec nummer	Advies	Doel	Duur	Proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Ingetrokken	Negatief/ Aanhouden	Intentie	Positief
2007.I.01.001/ vervolg3	positief voor wijziging	32	10 apr 10	1 mei 10	14 apr 10						1
2007.I.01.004	positief	32	1 feb 12	1 feb 11	13 jan 10						1
2007.I.01.004	positief kleine wijziging	32	1 feb 12	1 feb 11	13 okt 10						1
2007.I.01.005	positief	32	31 dec 10	1 feb 11	13 jan 10						1
2007.I.01.005		32	31 dec 10	1 feb 11	13 okt 10		17				
2007.I.01.019/ vervolg1	positief	31	1 apr 10	1 apr 10	proefdier- deskundige		15				1
2007.I.01.019/ vervolg1	positief	31	1 apr 10	1 apr 11	10 mrt 10						1
2007.I.01.019/ vervolg1	positief	31	1 apr 10	1 apr 10	10 jun 09		31				1
2007.I.02.022	positief voor wijziging			1 aug 10	proefdier- deskundige						1
2007.I.02.024	verlenging pos.advies		15 jun 09	1 apr 11	10 mrt 10		37				
2007.I.03.042/ vervolg3	positief voor wijziging	32	1 mrt 10	1 mrt 10	proefdier- deskundige						1
2007.I.03.042/ vervolg3	positief voor wijziging	32	1 mrt 10	1 mrt 10	proefdier- deskundige						1
2007.I.03.059/ vervolg4	positief voor wijziging	32	1 mrt 10	1 mrt 10	proefdier- deskundige						1
2007.I.03.061/ vervolg5	positief voor wijziging	32	1 mei 19	1 mei 09	proefdier- deskundige						1
2007.I.04.064	intentie pos, ambt	37	1 nov 11		10 nov 10		39, 31, 18			1	
2007.I.04.064	positief	37	1 nov 11	1 jan 12	ambtelijk afgehandeld						1
2007.I.04.066	positief voor wijziging	32		1 aug 10	proefdier- deskundige						1
2007.I.04.066	positief voor wijziging	32		1 aug 10	proefdier- deskundige						1
2007.I.06.079	positief voor wijziging	33	1 jan 11	1 aug 10	9 jun 10						1
2007.I.06.083	positief voor wijziging	33		1 okt 10	proefdier- deskundige						1
2007.I.06.083	positief voor wijziging	33		1 okt 10	proefdier- deskundige						1

Dec nummer	Advies	Doel	Duur	Proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Ingetrokken	Negatief/ Aanhouden	Intentie	Positief
2007.I.06.090	positief met opmerking	32	1 feb 10	1 jun 11	12 mei 10		41				1
2007.I.06.090	positief voor wijziging	32	1 feb 10	1 jun 11	proefdier- deskundige						1
2007.I.07.093/ vervolg1	positief voor wijzigingen	27	1 jun 11	1 feb 10	proefdier- deskundige						1
2007.I.07.093/ vervolg1	positief voor wijzigingen	27	1 jun 11	1 okt 10	proefdier- deskundige						1
2007.I.07.094	positief met vraag	37	1 mei 11	1 mei 11	14 apr 10						1
2007.I.07.094	positief met vraag	37	1 mei 11	1 mei 11	14 apr 10						1
2007.I.07.094	positief reeds gegeven	37	1 mei 11	1 mei 11	9 jun 10						1
2007.I.07.094	positief voor wijziging	37	1 mei 11	1 mei 11	proefdier- deskundige						1
2007.I.07.098/ vervolg1	intentie positief, ambt afhandelen	25	1 jun 10				31			1	
2007.I.07.098/ vervolg1	positief voor wijziging	25	1 jun 10	1 jun 10	proefdier- deskundige						1
2007.I.09.108/ vervolg11	positief voor wijziging	32	1 apr 10	1 jul 10	proefdier- deskundige						1
2007.I.09.108/ vervolg13	positief voor wijziging	32	1 mrt 10	1 dec 10	proefdier- deskundige						1
2007.I.09.108/ vervolg14	positief voor wijziging	32	1 mrt 10	1 jun 10	proefdier- deskundige						1
2007.I.10.113	positief met opmerking	23	31 jan 11	1 feb 11	13 jan 10		4				1
2007.I.10.113	positief voor wijziging	23	31 jan 11	1 feb 11	proefdier- deskundige						1
2007.I.10.113	positief voor wijziging	23	31 jan 11	1 feb 11	proefdier- deskundige						1
2007.I.11.121	positief met vraag	37	1 dec 12	1 apr 10	14 apr 10		14				1
2007.I.11.121	positief reeds gegeven	37	1 dec 12	1 apr 10	11 aug 10						1
2007.I.11.125	positief voor wijziging	32	1 jun 10	1 jun 10	proefdier- deskundige						1

Dec nummer	Advies	Doel	Duur	Proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Ingetrokken	Negatief/ Aanhouden	Intentie	Positief
2008.I.01.002/ vervolg1	positief met vragen	37	1 dec 10	1 feb 11	13 jan 10		3, 39				1
2008.I.01.002/ vervolg1	positief reeds gegeven	37	1 dec 10	1 feb 11	9 jun 10						1
2008.I.01.005	positief	5	1 feb 11	1 apr 11	10 mrt 10						1
2008.I.01.006	positief met opmerking	5	1 feb 11	1 apr 11	10 mrt 10		41				1
2008.I.01.006	positief voor wijziging	5	1 feb 11			proefdier- deskundige					1
2008.I.02.019	positief voor wijziging	33	1 mrt 13	1 jun 10		proefdier- deskundige					1
2008.I.03.024/ vervolg1	positief voor wijziging	32	1 jun 10	1 jun 10		proefdier- deskundige					1
2008.I.03.024/ vervolg1	positief voor wijziging	32	1 jun 10	1 jun 10		proefdier- deskundige					1
2008.I.03.024	positief voor wijziging	32	1 dec 10	1 dec 10		proefdier- deskundige					1
2008.I.03.024	positief voor wijziging	32	1 apr 11			proefdier- deskundige					1
2008.I.03.031	positief	3	1 aug 10	1 mei 11	14 apr 10						1
2008.I.03.031	positief voor wijziging	3	1 aug 10	1 mei 11		proefdier- deskundige					1
2008.I.03.031	positief voor wijziging	3	1 aug 10	1 mei 11		proefdier- deskundige					1
2008.I.03.036	positief voor wijziging										
2008.I.05.037	positief	32	1 jun 12	1 feb 11	13 jan 10						1
2008.I.06.045	positief voor wijziging	25		1 nov 10		proefdier- deskundige					1
2008.I.06.045	positief voor wijziging	25		1 nov 10		proefdier- deskundige					1
2008.I.06.045	positief voor wijziging	25		1 nov 10		proefdier- deskundige					1
2008.I.06.046	Continuering positief	37	einde 2013	1 mei 11	14 apr 10						1
2008.I.08.056/ vervolg2	positief	35	31 dec 09	1 jun 11	12 mei 10						1
2008.I.08.056/ vervolg2	positief voor wijziging	35	31 dec 09	1 jun 11		proefdier- deskundige					1

Dec nummer	Advies	Doel	Duur	Proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Ingetrokken	Negatief/ Aanhouden	Intentie	Positief
2008.I.08.056/ vervolg2	positief voor wijziging	35	31 dec 09	1 jun 11		proefdier- deskundige					1
2008.I.08.056/ vervolg3	positief voor wijziging	35	31 dec 09	1 apr 10		proefdier- deskundige					1
2008.I.08.056/ vervolg3	positief voor wijziging	35	31 dec 09	1 apr 10		proefdier- deskundige					1
2008.I.09.058	Intentie posi- tief, ambtelijke afhandeling mogelijk	11	1 jun 10			13 jan 09	14, 31				
2008.I.11.071	positief met vragen	33	Onbekend	1 mrt 11		10 feb 10	3, 14				
2008.I.11.071	positief reeds gegeven	33	Onbekend	1 mrt 11		12 mei 10					1
2009											
2009.I.01.004	positief voor wijziging	32	1 mei 10	1 mei 10		proefdier- deskundige					
2009.I.01.004	positief voor wijziging	32	1 mei 10	1 jun 11		12 mei 10					1
2009.I.01.005	positief	32	1 jan 11	1 feb 11		13 jan 10					1
2009.I.01.005	positief voor wijziging	32	1 jan 11	1 feb 11		13 okt 10					
2009.I.01.007	positief voor wijziging	32	1 feb 10	1 mei 10		proefdier- deskundige					1
2009.I.01.007	positief voor wijziging	32	1 feb 10	1 feb 10		proefdier- deskundige					1
2009.I.03.017	positief voor wijziging	32	31 02 10	1 jul 10		proefdier- deskundige					1
2009.I.04.018	positief voor wijziging	32	1 sep 11			proefdier- deskundige					1
2009.I.04.022	positief	fok	1 jul 10	1 aug 11		30 jun 10					1
2009.I.05.024	positief voor wijziging	32	1 jun 10	1 jun 11		12 mei 10					1
2009.I.05.026	positief voor wijziging	32	1 mei 10	1 sep 10		proefdier- deskundige					1
2009.I.05.026	positief voor wijziging	32	1 mei 10	1 sep 11		9 jun 10					1
2009.I.05.027	positief voor wijziging	37	1 apr 09	1 sep 10		proefdier- deskundige					1

Dec nummer	Advies	Doel	Duur	Proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Ingetrokken	Negatief/ Aanhouden	Intentie	Positief
2009.I.05.027	positief voor wijziging	37	1 apr 09	1 sep 11	9 jun 10						1
2009.I.05.031	positief	32	1 aug 09	1 sep 11	11 aug 10						1
2009.I.05.033	positief voor wijziging	31	1 jul 10	1 jul 10	proefdier- deskundige						1
2009.I.05.033	positief voor wijziging	31	1 jul 10	1 jul 11	30 jun 10						1
2009.I.06.036	positief	37	1 apr 11	1 apr 11	10 mrt 10						1
2009.I.06.036	positief voor wijziging	37	1 apr 11	1 okt 10	proefdier- deskundige						1
2009.I.06.036	positief voor wijziging	37	1 apr 11	1 okt 10	18 aug 10						1
2009.I.06.037	positief voor wijziging	32		1 aug 09	proefdier- deskundige						1
2009.I.06.037	positief voor wijziging	32		1 aug 11	11 aug 10						1
2009.I.06.040	positief reeds gegeven	32	15 jul 10	1 aug 09	13 jan 10						1
2009.I.06.042	positief voor wijziging	32	15 jul 09	15 okt 10	proefdier- deskundige						1
2009.I.06.045	positief voor wijziging	35	1 aug 10	1 nov 10	proefdier- deskundige						1
2009.I.06.045	positief voor wijziging	35	1 aug 10	1 februari 2011	proefdier- deskundige						1
2009.I.06.046	positief	35	1 aug 10	1 apr 11	10 mrt 10						
2009.I.06.047	positief voor wijziging	35	17 jul 10	1 aug 10	proefdier- deskundige						1
2009.I.06.050	positief voor wijziging	32	1 aug 10	1 feb 11	proefdier- deskundige						1
2009.I.08.056	positief reeds gegeven	32	1 jul 10	1 sep 10	12 aug 09						1
2009.I.08.058	positief voor wijziging	32	1 sep 09	1 aug 10	proefdier- deskundige						1
2009.I.08.058	positief met opmerking	32	1 sep 09	1 aug 11	30 jun 10	41					1
2009.I.08.058	positief reeds gegeven	32	1 sep 09	1 aug 11	25 aug 11						1
2009.I.08.062	positief voor wijziging	32	1 okt 10	1 okt 10	proefdier- deskundige						1

Dec nummer	Advies	Doel	Duur	Proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Ingetrokken	Negatief/ Aanhouden	Intentie	Positief
2009.I.09.069	positief voor wijziging					proefdier- deskundige					1
2009.I.09.069	positief voor wijziging		1 okt 09	1 okt 10		proefdier- deskundige					1
2009.I.09.069	positief voor wijziging		1 okt 09	1 okt 10		proefdier- deskundige					1
2009.I.09.072	positief voor wijziging	32	1 jan 11	1 jan 11		proefdier- deskundige					1
2009.I.09.075	positief voor wijziging	32	1 okt 10	1 nov 10		proefdier- deskundige					1
2009.I.09.075	positief voor wijziging	32	1 okt 10	1 nov 10		proefdier- deskundige					1
2009.I.09.075	positief C5 en C6 met opm		1 okt 10	1 nov 11		13 okt 10	37				1
2009.I.09.075	positief voor wijziging		1 okt 10	1 nov 11		proefdier- deskundige					1
2009.I.10.078	positief voor wijziging	32	1 nov 10	1 nov 10		proefdier- deskundige					1
2009.I.10.080	positief reeds gegeven	32	1 dec 09	1 nov 10		13 jan 10					1
2009.I.10.080	positief voor wijziging	32	1 dec 09	1 nov 10		proefdier- deskundige					1
2009.I.10.083	positief voor wijziging	32	1 nov 10	1 nov 11		10 nov 10					1
2009.I.10.085	positief voor wijziging	32	1 nov 10	1 nov 10		proefdier- deskundige					1
2009.I.10.086	positief voor wijziging	32	1 nov 10	1 nov 10		proefdier- deskundige					1
2009.I.10.088	voorwaardelijk positief C3 en C4	32	1 nov 10	1 jan 11		13 jan 10	37				1
2009.I.10.091	positief voor wijziging	32	onbekend	1 feb 11		proefdier- deskundige					1
2009.I.10.094	positief voor wijziging	32	1 okt 10	1 feb 11		14 okt 09					1
2009.I.11.095	positief	32	1 aug 10	1 sep 11		11 aug 10					1
2009.I.11.095	positief voor wijziging	32	1 aug 10	1 sep 11		11 aug 10					1
2009.I.11.099	positief voor wijziging	32	1 dec 09	1 dec 10		proefdier- deskundige					1

Dec nummer	Advies	Doel	Duur	Proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Ingetrokken	Negatief/ Aanhouden	Intentie	Positief
2009.I.11.099	positief voor wijziging	32	1 dec 09	1 dec 10	proefdier- deskundige						1
2009.I.11.100	positief voor wijziging	35	1 dec 10	1 dec 10	proefdier- deskundige						1
2009.I.11.100	positief voor wijziging	35	1 dec 10	1 dec 10	proefdier- deskundige						1
2009.I.11.101	positief reeds gegeven	37	20 nov 10	1 dec 10	13 jan 10						1
2009.I.11.101	positief voor wijziging	37	20 nov 10	1 dec 10	proefdier- deskundige						1
2009.I.12.105	positief reeds gegeven	37	1 jan 11	1 jan 11	13 jan 10						1
2009.I.12.106	positief reeds gegeven	5	31 dec 10	1 jan 13	ambtelijk afhandeling						
2009.I.12.107	positief tot 1-2-2011	32	1 jan 11	1 feb 11	ambtelijk afhandeling						1
2009.I.12.107	positief voor wijziging	32	1 jan 11	1 feb 11	proefdier- deskundige						1
2009.I.12.107	positief met beperkingen	32	1 jan 11	1 apr 11	10 mrt 10	31, 14					1
2009.I.12.107	positief voor wijziging	32	1 jan 11	1 apr 11	10 mrt 10						1
2009.I.12.108	positief	32	1 mei 10	1 feb 11	ambtelijk afhandeling						1
2009.I.12.109	positief reeds gegeven	32	1 nov 10	1 jan 11	10 mrt 10						
2009.I.12.109	positief voor wijziging	32	1 nov 10	1 jan 11	13 okt 10						1
2009.I.12.110	positief met opmerkingen	32	3 dec 13	1 feb 11	13 jan 10	39, 14					1
2009.I.12.110	positief voor wijziging	32	3 dec 13	1 feb 11	proefdier- deskundige						1
2009.I.12.110	positief voor wijziging	32	3 dec 13	1 feb 11	proefdier- deskundige						1
2009.I.12.112	positief vragen en opm	33	1 jan 10	1 feb 11	13 jan 10	14, 18					1
2009.I.12.112	positief voor wijziging	33	1 jan 10	1 feb 11	proefdier- deskundige						1
2009.I.12.113	positief voor wijziging		1 dec 12	1 jan 11	proefdier- deskundige						1

Dec nummer	Advies	Doel	Duur	Proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Ingetrokken	Negatief/ Aanhouden	Intentie	Positief
2009.I.12.113	positief voor kleine wijziging		1 dec 12	1 jan 12	1 dec 10						1
2010.I.01.001	positief met vragen en opm	1	onbekend	1 feb 11	13 jan 10		39, 14				1
2010.I.01.001	positief met vragen en opm	1	onbekend	1 feb 11	proefdier-deskundige						1
2010.I.01.001	positief reeds gegeven	1	onbekend	1 feb 11	14 apr 10						1
2010.I.01.002	Intentie positief, ambt. mogelijk	32	jan. 2011		13 jan 10		31, 14			1	
2010.I.01.002	positief	32	jan. 2011	1 feb 11	13 jan 10						1
2010.I.01.002	positief kleine wijziging	32	jan. 2011	1 feb 11	proefdier-deskundige						1
2010.I.01.003	positief	3	1 dec 10	1 feb 11	13 jan 10						1
2010.I.01.003	Intentie pos., ambt. kleine wijz.	3	1 dec 10	1 feb 11	11 aug 10		27,31			1	
2010.I.01.003	positief wijziging met opm	3	1 dec 10	1 feb 11	ambtelijke afhandeling		2				1
2010.I.01.003	positief reeds gegeven	3	1 dec 10	1 feb 11	8 sep 10						1
2010.I.01.004	positief met opmerkingen	24	1 aug 10	1 feb 11	13 jan 10		14, 17				1
2010.I.01.004	positief reeds gegeven	24	1 aug 10	1 feb 11	8 sep 10						1
2010.I.01.005	Intentie positief, ambt	32	1 feb 11		13 jan 10		31			1	
2010.I.01.005	positief	32	1 feb 11	1 mrt 11	10 feb 10						1
2010.I.01.006	Intentie positief, ambt	32	31 dec 10		13 jan 10		14			1	
2010.I.01.006	positief	32	31 dec 10	1 feb 11	Ambtelijk afhandelen						1
2010.I.01.006	positief voor wijziging	32	31 dec 10	1 mei 11	proefdier-deskundige						1
2010.I.01.006	positief voor wijziging	32	31 dec 10	1 mei 11	proefdier-deskundige						1

Dec nummer	Advies	Doel	Duur	Proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Ingetrokken	Negatief/ Aanhouden	Intentie	Positief
2010.I.01.007	positief met vraag	29	1 jan 12	1 feb 11	13 jan 10						1
2010.I.01.007	positief reeds gegeven	29	1 jan 12	1 feb 11	10 mrt 10						
2010.I.01.007	positief voor kleine wijziging	29	1 jan 12	1 feb 11	proefdier-deskundige						1
2010.I.01.007	positief voor kleine wijziging	29	1 jan 12	1 feb 11	proefdier-deskundige						1
2010.I.01.007	positief voor kleine wijziging	29	1 jan 12	1 feb 11	proefdier-deskundige						1
2010.I.01.007	positief voor kleine wijziging	29	1 jan 12	1 feb 11	proefdier-deskundige						1
2010.I.01.008	Intentie positief, ambt	32	1 feb 11		13 jan 10	33				1	
2010.I.01.008	positief	32	1 feb 11	1 feb 11	Ambtelijk afhandelen						1
2010.I.01.009	positief	32	31 dec 14	1 feb 11	13 jan 10						1
2010.I.01.010	Intentie positief, ambt	32	31 dec 14		13 jan 10	19					
2010.I.01.010	positief	32	31 dec 14	1 feb 11	13 jan 10						1
2010.I.01.011	Intentie positief, ambt	32	31 dec 10		13 jan 10	31				1	
2010.I.01.011	positief	32	31 dec 10	1 mrt 11	Ambtelijk afhandelen						1
2010.I.01.012	positief met vragen	35	31 dec 10	1 feb 11	13 jan 10	14					1
2010.I.01.012	positief	35	31 dec 10	1 feb 11	14 apr 10						1
2010.I.01.012	positief voor wijziging	35	31 dec 10	1 feb 11	14 apr 10						1
2010.I.01.013	Intentie negatief	29	1 feb 11		13 jan 10	8				1	
2010.I.01.013	positief met opmerking	29	1 feb 11	1 mrt 11	10 feb 10	41					1
2010.I.01.014	Intentie positief, ambt	32	15 jan 11		13 jan 10	14				1	
2010.I.01.014	positief	32	15 jan 11	1 mrt 11	10 feb 10						1

Dec nummer	Advies	Doel	Duur	Proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Ingetrokken	Negatief/ Aanhouden	Intentie	Positief
2010.I.01.014	positief kleine wijziging	32	15 jan 11	1 mrt 11		proefdier- deskundige					1
2010.I.01.015	positief met vraag	32	1 feb 11	1 feb 11		13 jan 10	14				1
2010.I.01.015	Retour, reactie onvoldoende	32	1 feb 11	1 feb 11		10 feb 10			1		
2010.I.01.015	positief reeds gegeven	32	1 feb 11	1 feb 11		14 apr 10					
2010.I.01.015	positief voor wijziging	32	1 feb 11	1 feb 11		proefdier- deskundige					1
2010.I.01.016	Intentie posi- tief, ambt	32	1 feb 10			13 jan 10	8, 18, 31			1	
2010.I.01.016	positief	32	1 feb 10	1 mrt 11		ambtelijk afgehandeld					1
2010.I.01.016	positief voor wijziging	32	1 feb 10	1 mrt 11		proefdier- deskundige					1
2010.I.01.017	positief met vragen	32	1 feb 11	1 feb 11		13 jan 10	39, 14				1
2010.I.01.017	positief reeds gegeven	32	1 feb 11	1 feb 11		10 mrt 10					
2010.I.01.017	positief reeds gegeven	32	1 feb 11	1 feb 11		12 mei 10					1
2010.I.01.018	positief met vraag en opmerking	32	1 feb 11	1 feb 11		13 jan 10	39, 14				1
2010.I.01.018	positief reeds gegeven	32	1 feb 11	1 feb 11		10 mrt 10					
2010.I.01.018	positief voor wijziging	32	1 feb 11	1 feb 11		proefdier- deskundige					1
2010.I.01.019	Intentie posi- tief, ambt	32				13 jan 10	14,15,16,25			1	
2010.I.01.019	positief	32		1 feb 11		Ambtelijk afhandelen					1
2010.I.01.019	positief voor wijziging	32		1 feb 11		proefdier- deskundige					1
2010.I.01.019	positief voor wijziging	32		1 feb 11		proefdier- deskundige					1
2010.I.01.020	positief met vragen	33	31 jan 11	1 feb 11		13 jan 10	3, 39, 14				1

Dec nummer	Advies	Doel	Duur	Proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Ingetrokken	Negatief/ Aanhouden	Intentie	Positief
2010.I.01.020	positief met vragen	33	31 jan 11	1 feb 11	13 jan 10						1
2010.I.01.020	positief reeds gegeven	33	31 jan 11	1 feb 11	10 feb 10						
2010.I.01.021	Intentie positief, ambt	32	1 sep 10	1 sep 10	13 jan 10		14			1	
2010.I.01.021	positief	32	1 sep 10	1 feb 11	Ambtelijk afhandelen						1
2010.I.01.021	positief voor wijziging	32	1 sep 10	1 feb 11	proefdier-deskundige						1
2010.I.01.022	positief met vragen	32	10 apr 10	1 feb 11	13 jan 10		39, 14				1
2010.I.01.022	positief reeds gegeven	32	10 apr 10	1 feb 11	21 apr 10						
2010.I.02.023	Naar Kamer III										
2010.I.02.024	Intentie positief, ambt. mogelijk	29			10 feb 10		31, 33, 3			1	
2010.I.02.024	positief met opmerkingen	29		1 apr 11	ambtelijke afhandeling		31				1
2010.I.02.025	positief met opmerkingen	35	2 jul 05	1 mrt 11	10 feb 10		17, 7				1
2010.I.02.025	positief reeds gegeven	35	2 jul 05	1 mrt 11	12 mei 10						1
2010.I.02.026	positief	1	1 dec 12	1 mrt 11	10 feb 10						1
2010.I.02.027	Intentie positief, ambt. mogelijk	32	1 feb 11		10 feb 10		39, 14, 33			1	
2010.I.02.027	positief	32	1 feb 11	1 apr 11	ambtelijke afhandeling						1
2010.I.02.027	positief voor wijziging	32	1 feb 11	1 apr 11	proefdier-deskundige						1
2010.I.02.028	positief met vragen	37	28 feb 11	1 mrt 11	10 feb 10		8, 14				1
2010.I.02.028	positief reeds gegeven	37	28 feb 11	1 mrt 11	10 mrt 10						
2010.I.02.028	positief voor wijziging	37	28 feb 11	1 mei 11	proefdier-deskundige						1
2010.I.02.029	aangehouden	32	1 mrt 11		10 feb 10		14, 31		1		

Dec nummer	Advies	Doel	Duur	Proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Ingetrokken	Negatief/ Aanhouden	Intentie	Positief
2010.I.02.029	positief	32	1 mrt 11	1 apr 11	10 mrt 10						1
2010.I.02.030	Intentie positief, ambt. mogelijk	32	sept. 2010		10 feb 10		39,27,16			1	
2010.I.02.030	positief	32	sept. 2010	1 mrt 11	10 feb 10						1
2010.I.02.031	positief met voorwaarde	32	1 mrt 12	1 mrt 11	10 feb 10		17 (voorwaar- de)				1
2010.I.03.032	positief met opmerking	35	1 apr 11	1 apr 11	10 mrt 10		39				1
2010.I.03.032	positief reeds gegeven	35	1 apr 11	1 apr 11	14 apr 10						
2010.I.03.032	positief voor wijziging	35	1 apr 11	1 apr 11	proefdier- deskundige						1
2010.I.03.033	positief met opmerking	37	1 jul 10	1 apr 11	10 mrt 10						1
2010.I.03.033	positief voor wijziging	37	1 jul 10	1 apr 11	proefdier- deskundige						1
2010.I.03.034	positief met opmerkingen	37	1 mrt 11	1 apr 11	10 mrt 10		18, 33				1
2010.I.03.035	positief met opmerkingen	37	1 mrt 11	1 apr 11	10 mrt 10		18				1
2010.I.03.036	Intentie positief, ambt. mogelijk	35	1 mrt 11		10 mrt 10		14			1	
2010.I.03.036	positief	35	1 mrt 11	1 apr 11	ambtelijke afhandeling						1
2010.I.03.036	positief voor wijziging	35	1 mrt 11	1 apr 11	proefdier- deskundige						1
2010.I.03.037	Intentie positief, ambt. mogelijk	35	1 apr 11		10 mrt 10		31, 14			1	
2010.I.03.037	positief	35	1 apr 11	1 apr 11	ambtelijke afhandeling						1
2010.I.03.037	positief	35	1 apr 11	1 mei 11	14 apr 10						1
2010.I.03.037	positief voor wijziging	35	1 apr 11	1 mei 11	proefdier- deskundige						1
2010.I.03.037	positief voor wijziging	35	1 apr 11	1 mei 11	proefdier- deskundige						1
2010.I.03.038	positief met vragen	32	1 mrt 11	1 apr 11	10 mrt 10		39, 33, 14,				1

Dec nummer	Advies	Doel	Duur	Proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Ingetrokken	Negatief/ Aanhouden	Intentie	Positief
2010.I.03.038	positief reeds gegeven	32	1 mrt 11	1 apr 11	14 apr 10						
2010.I.03.039	positief met vragen	32	1 mei 11	1 apr 11	10 mrt 10		39, 16, 14				1
2010.I.03.039	positief reeds gegeven	32	1 mei 11	1 apr 11	12 mei 10						1
2010.I.03.039	positief voor wijziging	32	1 mei 11	1 apr 11	proefdier- deskundige						1
2010.I.03.040	positief met vragen en opmerkingen	32	1 mrt 11	1 apr 11	10 mrt 10		39, 14, 16				1
2010.I.03.040	positief reeds gegeven	32	1 mrt 11	1 apr 11	12 mei 10						1
2010.I.03.040	positief voor kleine wijzi- ging	32	1 mrt 11	1 apr 11	proefdier- deskundige						1
2010.I.03.041	positief	37	1 mrt 11	1 apr 11	10 mrt 10						1
2010.I.03.041	positief voor wijziging	37	1 mrt 11	1 apr 11	proefdier- deskundige						1
2010.I.03.041	positief voor wijziging	37	1 mrt 11	1 apr 11	proefdier- deskundige						1
2010.I.03.041	positief voor wijziging	37	1 mrt 11	1 apr 11	proefdier- deskundige						1
2010.I.03.042	Intentie positief, ambt. mogelijk	33	15 mei 14		10 mrt 10		39, 41, 33, 14			1	
2010.I.03.042	positief advies	33	15 mei 14	1 apr 11	ambtelijke afhandeling						1
2010.I.03.043	positief met vraag	35	1 mrt 11	1 apr 11	10 mrt 10		39				1
2010.I.03.043	positief reeds gegeven	35	1 mrt 11	1 apr 11	9 jun 10						1
2010.I.03.044	Intentie positief, ambt. mogelijk	32	1 apr 11		10 mrt 10		14			1	
2010.I.03.044	positief	32	1 apr 11	1 apr 11	ambtelijke afhandeling						1
2010.I.03.044	positief voor wijziging	32	1 apr 11	1 apr 11	proefdier- deskundige						1

Dec nummer	Advies	Doel	Duur	Proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Ingetrokken	Negatief/ Aanhouden	Intentie	Positief
2010.I.03.045	positief met opmerking	10	1 apr 10	1 apr 11	10 mrt 10						1
2010.I.03.045	positief voor wijziging	10	1 apr 10	1 apr 11	proefdier- deskundige						1
2010.I.03.045	positief voor wijziging	10	1 apr 10	1 apr 11	proefdier- deskundige						1
2010.I.03.046	positief met opmerking	10	1 aug 10	1 apr 11	10 mrt 10	37					1
2010.I.03.046	positief voor wijziging	10	1 aug 10	1 apr 11	proefdier- deskundige						1
2010.I.03.046	positief voor wijziging	10	1 aug 10	1 apr 11	11 aug 10						1
2010.I.03.047	positief met opmerkingen	33	1 mrt 13	1 apr 11	10 mrt 10						1
2010.I.03.047	positief reeds gegeven	33	1 mrt 13	1 apr 11	14 apr 10						1
2010.I.03.048	positief met opmerking	35	31 mrt 11	1 apr 11	10 mrt 10	41					1
2010.I.04.049	Intentie positief, ambt. mogelijk	32		1 mei 10	14 apr 10	14, 33, 15				1	
2010.I.04.049	positief	32		1 mei 11	ambtelijk afgehandeld						1
2010.I.04.050	positief met opmerkingen en voorwaarde	29		1 mei 13	14 apr 10	3, 37					1
2010.I.04.051	positief C1, intentie C2	32	30 apr 11	C1 tot 1-5- 2011	14 apr 10	39, 14				1	
2010.I.04.051	positief	32	30 apr 11	1 mei 11	ambtelijk afgehandeld						1
2010.I.04.051	positief	32	30 apr 11	1 mei 11	13 okt 10						1
2010.I.04.052	Intentie positief, ambt. mogelijk	32	1 mei 11		14 apr 10	15, 14, 33				1	
2010.I.04.052	positief	32	1 mei 11	1 jun 11	ambtelijk afgehandeld						1
2010.I.04.052	positief voor wijziging	32	1 mei 11	1 jun 11	proefdier- deskundige						1
2010.I.04.052	positief voor wijziging	32	1 mei 11	1 jun 11	proefdier- deskundige						1

Dec nummer	Advies	Doel	Duur	Proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Ingetrokken	Negatief/ Aanhouden	Intentie	Positief
2010.I.04.053	Intentie positief, ambt. mogelijk	32	1 mrt 10	1 mrt 10	14 apr 10	15, 14				1	
2010.I.04.053	positief	32	1 mrt 10	1 mei 11	ambtelijk afgehandeld						1
2010.I.04.054	positief	32	1 apr 11	1 mei 11	14 apr 10						1
2010.I.04.055	positief	37	einde april 2011	1 mei 11	14 apr 10						1
2010.I.04.056	positief met vraag en opmerking	32	1 mei 11	1 mei 11	14 apr 10	3, 39, 14					1
2010.I.04.056	positief reeds gegeven	32	1 mei 11	1 mei 11	9 jun 10						1
2010.I.04.057	positief met vraag	32	1 mei 11	1 mei 11	14 apr 10	14					1
2010.I.04.057	positief reeds gegeven	32	1 mei 11	1 mei 11	9 jun 10						1
2010.I.04.058	positief met vraag	32	1 mei 11	1 mei 11	14 apr 10	39, 14					1
2010.I.04.058	positief reeds gegeven	32	1 mei 11	1 mei 11	9 jun 10						1
2010.I.04.058	positief voor wijziging	32	1 mei 11	1 mei 11	9 jun 10						1
2010.I.04.059	positief	35	einde 2010	1 mei 11	14 apr 10						1
2010.I.04.059	positief voor wijziging	35	einde 2010	1 mei 11	proefdier- deskundige						1
2010.I.04.060	positief	35	einde 2010	1 mei 11	14 apr 10						1
2010.I.04.061	positief met vraag	5	1 apr 11	1 mei 11	14 apr 10	14					1
2010.I.04.061	positief reeds gegeven	5	1 apr 11	1 mei 11	12 mei 10	14					1
2010.I.04.061	positief voor wijziging	5	1 apr 11	1 mei 11	proefdier- deskundige						1
2010.I.04.061	positief voor wijziging	5	1 apr 11	1 mei 11	8 sep 10						1
2010.I.04.062	Intentie positief, ambt. mogelijk	32	10 apr 10	1 feb 11	14 apr 10	14, 15				1	
2010.I.04.062	positief	32	10 apr 10	1 mei 11	ambtelijke afhandeling						1

Dec nummer	Advies	Doel	Duur	Proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Ingetrokken	Negatief/ Aanhouden	Intentie	Positief
2010.I.04.062	positief voor wijziging	32	10 apr 10	1 mei 11		proefdier- deskundige					1
2010.I.04.062	positief voor wijziging	32	10 apr 10	1 mei 11		proefdier- deskundige					1
2010.I.05.063	Intentie positief, ambt. mogelijk	37	1 mei 10			12 mei 10	39,14,9			1	
2010.I.05.063	positief	37	1 mei 10	1 jun 11		ambtelijke afhandeling					1
2010.I.05.064	Intentie positief, ambt. mogelijk		1 jun 10			12 mei 10	14,18,31			1	
2010.I.05.064	positief		1 jun 11	1 jun 11		ambtelijke afhandeling					1
2010.I.05.064	positief voor wijziging	32	1 jun 11	1 jun 11		proefdier- deskundige					1
2010.I.05.064	positief voor wijziging	32	1 jun 11	1 jun 11		proefdier- deskundige					1
2010.I.04.065	Overname DEC Consult			1 feb 11		ambtelijke afhandeling					1
2010.I.04.066	Overname DEC Consult			1 feb 11		ambtelijke afhandeling					1
2010.I.04.067	Overname DEC Consult			1 nov 10		ambtelijke afhandeling					1
2010.I.05.068	Intentie positief, ambt. mogelijk	37	1 jul 10			12 mei 10	14			1	
2010.I.05.068	positief	37	1 jul 10	1 jun 11		ambtelijke afhandeling					1
2010.I.05.069	Intentie positief, ambt. mogelijk	33	1 sep 07			12 mei 10	3,26,33,41,14			1	
2010.I.05.069	positief met voorwaarde	33	1 sep 07	1 jun 11		ambtelijke afhandeling					1
2010.I.05.069	positief	33	1 sep 11	1 okt 11		8 sep 10					1
2010.I.05.070	positief	35	1 jun 10	1 jun 11		12 mei 10					1
2010.I.05.071	positief	35	1 mei 10	1 jun 11		12 mei 10	14				1
2010.I.05.071	positief kleine wijziging	35	1 mei 10	1 jun 11		proefdier- deskundige					1

Dec nummer	Advies	Doel	Duur	Proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Ingetrokken	Negatief/ Aanhouden	Intentie	Positief
2010.I.05.071	positief kleine wijziging	35	1 mei 10	1 jun 11	13 okt 10						1
2010.I.06.072	positief met opmerkingen	35	21 jun 10	1 jul 11	9 jun 10		14,37				1
2010.I.06.072	positief voor wijziging	35	21 jun 10	1 jul 11	proefdier- deskundige						1
2010.I.06.073	positief met opmerking	32		1 jul 11	9 jun 10		31				1
2010.I.06.074	positief met vraag en op- merkingen	37	1 feb 10	1 jul 11	9 jun 10		33, 4, 37				1
2010.I.06.074	positief	37	1 feb 10	1 jul 11	10 nov 10						1
2010.I.06.074	positief voor wijziging	37	1 feb 10	1 jul 11	10 nov 10						1
2010.I.06.074	positief voor wijziging	37	1 feb 10	1 jul 11	proefdier- deskundige						1
2010.I.06.074	positief voor wijziging	37	1 feb 10	1 jul 11	proefdier- deskundige						1
2010.I.06.074	positief voor wijziging	37	1 feb 10	1 jul 11	proefdier- deskundige						1
2010.I.06.075	positief met opmerking	5	1 jun 10	1 jul 11	9 jun 10		39				1
2010.I.06.076	Intentie positief, ambt. mogelijk	31	1 jul 10		9 jun 10		14, 31			1	
2010.I.06.076	positief	31	1 jul 10	1 jul 11	ambtelijke afhandeling						1
2010.I.06.077	Intentie positief, ambt. mogelijk	37	1 apr 10		9 jun 10		31,14			1	
2010.I.06.077	positief	37	1 apr 10	1 jul 11	ambtelijke afhandeling						1
2010.I.06.078	positief met opmerking en vragen	10	1 aug 10	1 aug 11	30 jun 10		39, 14, 28				1
2010.I.06.078	positief advies reeds gegeven	10	1 aug 10	1 aug 11	8 sep 10						1
2010.I.06.079	positief met opmerking	32	1 sep 09	1 aug 11	30 jun 10		38				1

Dec nummer	Advies	Doel	Duur	Proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Ingetrokken	Negatief/ Aanhouden	Intentie	Positief
2010.I.06.079	positief reeds gegeven	32	1 sep 09	1 aug 11	25 aug 10						1
2010.I.06.080	positief	32	1 jul 10	1 aug 11	30 jun 10						1
2010.I.06.081	positief	32	1 jul 10	1 aug 11	30 jun 10						1
2010.I.06.082	Intentie positief, ambt. mogelijk	32	1 jul 10	1 aug 11	30 jun 10		39,31			1	
2010.I.06.082	positief	32	1 jul 10	1 aug 11	ambtelijke afhandeling						1
2010.I.06.082	positief kleine wijziging met vraag	32	1 jul 10	1 aug 11	13 okt 10						1
2010.I.06.082	positief kleine wijziging	32	1 jul 10	1 aug 11	10 nov 10						1
2010.I.06.083	positief	32	1 jul 10	1 aug 11	30 jun 10						1
2010.I.06.083	positief voor wijziging	32	1 jul 10	1 aug 11	proefdier- deskundige						
2010.I.06.084	Intentie positief, ambt. mogelijk	32	15 jul 11		30 jun 10		7,39,38			1	
2010.I.06.084	positief	32	15 jul 11	1 aug 11	ambtelijke afhandeling						1
2010.I.06.085	positief met opmerkingen	37	1 jul 11	1 aug 11	30 jun 10		41,33				1
2010.I.06.085	positief reeds gegeven	37	1 jul 11	1 aug 11	11 aug 10						1
2010.I.06.085	positief voor wijziging	37	1 jul 11	1 aug 11	proefdier- deskundige						1
2010.I.06.085	positief voor wijziging	37	1 jul 11	1 aug 11	8 sep 10						1
2010.I.06.085	positief voor wijziging	37	1 jul 11	1 aug 11	1 dec 10						1
2010.I.06.086	Aangehouden	32	1 aug 11		30 jun 10		14		1		
2010.I.06.086	positief	32	1 aug 11	1 aug 10	ambtelijke afhandeling				1		1
2010.I.06.087	Intentie positief, ambt. mogelijk	32	1 aug 11		30 jun 10		39, 28, 14, 34, 37			1	
2010.I.06.087	positief	32	1 aug 11	1 aug 11	ambtelijke afhandeling						1

Dec nummer	Advies	Doel	Duur	Proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Ingetrokken	Negatief/ Aanhouden	Intentie	Positief
2010.I.06.088	positief met vraag	32	1 jul 11	1 aug 11	30 jun 10	31					1
2010.I.06.088	positief reeds gegeven	32	1 jul 11	1 aug 11	11 aug 10						1
2010.I.06.088	positief kleine wijziging	32	1 jul 11	1 aug 11	proefdier-deskundige						1
2010.I.06.089	positief met vraag	32	1 aug 11	1 aug 11	30 jun 10	27					1
2010.I.06.089	positief reeds gegeven	32	1 aug 11	1 aug 11	30 jun 10						1
2010.I.06.089	positief voor wijziging	32	1 aug 11	1 aug 11	proefdier-deskundige						1
2010.I.06.089	positief voor wijziging	32	1 aug 11	1 aug 11	proefdier-deskundige						1
2010.I.06.089	positief voor wijziging	32	1 aug 11	1 aug 11	proefdier-deskundige						1
2010.I.06.090	Intentie positief, ambt. mogelijk	35	1 jul 10		30 jun 10	14,7,17,33				1	
2010.I.06.090	positief	35	1 jul 10	1 aug 11	ambtelijk afgehandeld						1
2010.I.06.090	positief	35	1 jul 10	1 aug 11	proefdier-deskundige						1
2010.I.06.090	positief voor wijziging	35	1 jul 10	1 aug 11	proefdier-deskundige						1
2010.I.06.090	positief voor wijziging	35	1 jul 10	1 aug 11	proefdier-deskundige						1
2010.I.06.091	Intentie positief, ambt. mogelijk	37	1 jul 10		30 jun 10	14,27,16				1	
2010.I.06.091	positief	37	1 jul 10	1 aug 11	ambtelijke afhandeling						1
2010.I.06.092	Intentie positief, ambt. mogelijk	10	1 jul 10		30 jun 10	17,31,16				1	
2010.I.06.092	positief	10	1 jul 10	1 aug 11	ambtelijke afhandeling	37					1
2010.I.06.092	positief voor wijziging	10	1 jul 10	1 aug 11	proefdier-deskundige						1

Dec nummer	Advies	Doel	Duur	Proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Ingetrokken	Negatief/ Aanhouden	Intentie	Positief
2010.I.06.092	positief voor wijziging	10	1 jul 10	1 aug 11		proefdier- deskundige					1
2010.I.06.092	positief voor wijziging	10	1 jul 10	1 aug 11		proefdier- deskundige					1
2010.I.06.092	positief voor wijziging	10	1 jul 10	1 aug 11		proefdier- deskundige					1
2010.I.06.093	positief	37	1 jun 10	1 aug 11		30 jun 10					1
2010.I.06.094	positief met vraag	37	1 jun 10	1 aug 11		30 jun 10	38				1
2010.I.06.095	Aangehouden		1 jul 11			30 jun 10	31,37,41		1		
2010.I.06.095	Continuering aangehouden		1 jul 11			11 aug 10	27,37,41		1		
2010.I.06.096	Overname DEC-advies UVA	31	jan 14	1 aug 11		ambtelijke afhandeling					1
2010.I.08.097	Aangehouden	32	1 sep 10			11 aug 10	14,38,39		1		
2010.I.08.097	positief met opmerking	32	1 sep 10	1 nov 11		13 okt 10					1
2010.I.08.098	Aangehouden	33	1 sep 10			11 aug 10	14,15,38,39,41		1		
2010.I.08.098	positief	33	1 sep 14	1 okt 11		8 sep 10					1
2010.I.08.099	positief met vraag en opmerking	32	10 sep 10	1 sep 11		11 aug 10	14				1
2010.I.08.099	positief	32	10 sep 10	1 sep 11		13 okt 10					1
2010.I.08.100	positief	32	1 sep 10	1 sep 11		11 aug 10					1
2010.I.08.101	positief	32	15 sep 10	1 sep 11		11 aug 10					1
2010.I.08.101	positief voor wijziging	32	15 sep 10	1 sep 11		10 nov 10					1
2010.I.08.102	positief met opmerking	32	1 sep 10	1 sep 11		11 aug 10	31				1
2010.I.08.102	positief reeds gegeven	32	1 sep 10	1 sep 11		13 okt 10					1
2010.I.08.103	positief deel C1	37	1 jul 10	1 sep 11		11 aug 10					1
2010.I.08.104	positief met opmerkingen	32	1 sep 10	1 sep 11		11 aug 10	14,33,39				1
2010.I.08.104	positief	32	1 sep 10	1 sep 11		13 okt 10					1

Dec nummer	Advies	Doel	Duur	Proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Ingetrokken	Negatief/ Aanhouden	Intentie	Positief
2010.I.08.104	positief kleine wijziging met opm.	32	1 sep 10	1 sep 11	13 okt 10						
2010.I.09.105	Intentie positief, ambt. mogelijk	32	20 sep 11		8 sep 10	8,15,33				1	
2010.I.09.105	positief	32	20 sep 11	1 okt 11	ambtelijke afhandeling						1
2010.I.09.106	positief met opmerking	35	14 sep 11	1 okt 11	8 sep 10	25					1
2010.I.09.106	positief met opmerking	35	14 sep 11	1 okt 11	proefdier- deskundige						1
2010.I.09.107	positief met opmerkingen	32	1 sep 11	1 okt 11	8 sep 10	33,8,14					1
2010.I.09.107		32	1 sep 11	1 okt 11	1 dec 10						1
2010.I.09.107	positief voor wijziging	32	1 sep 11	1 okt 11	proefdier- deskundige						1
2010.I.09.107	positief voor wijziging	32	1 sep 11	1 okt 11	proefdier- deskundige						1
2010.I.09.108	positief met opmerkingen	37	10 sep 11	1 okt 11	8 sep 10	7					1
2010.I.09.109	positief met opmerkingen	37	10 sep 11	1 okt 11	8 sep 10	39					1
2010.I.09.109	positief	37	10 sep 11	1 okt 11	10 nov 10						1
2010.I.09.110	positief	37	10 sep 11	1 okt 11	8 sep 10						1
2010.I.09.111	positief met vraag	37	10 sep 11	1 okt 11	8 sep 10	39					1
2010.I.09.111	continuering vraag	37	10 sep 11	1 okt 11	10 nov 10	39					1
2010.I.09.112	positief met opmerkingen	33	1 jan 14	1 okt 11	8 sep 10	14, 38,33					1
2010.I.09.112	positief	33	1 jan 14	1 okt 11	13 okt 10						1
2010.I.09.112	positief voor wijziging	33	1 jan 14	1 okt 11	proefdier- deskundige						1
2010.I.09.113	positief met opm en vraag	26	6 nov 10	1 okt 11	8 sep 10	15					1
2010.I.09.114	intentie posi- tief, ambt	32	15 sep 11		8 sep 10	31				1	

Dec nummer	Advies	Doel	Duur	Proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Ingetrokken	Negatief/ Aanhouden	Intentie	Positief
2010.I.09.114	positief	32	15 sep 11	1 okt 11		ambtelijk afgehandeld					1
2010.I.09.114	positief voor wijziging	32	15 sep 11	1 okt 11		proefdier- deskundige					1
2010.I.09.115	positief met vraag	37	3 okt 11	1 nov 11		8 sep 10	14				1
2010.I.09.115	positief	37	3 okt 11	1 nov 11		13 okt 10					1
2010.I.09.115	positief voor wijziging	37	3 okt 11	1 nov 11		proefdier- deskundige					1
2010.I.09.116	intentie posi- tief, ambt	35	15 sep 11			8 sep 10	14,15			1	
2010.I.09.116	positief	35	15 sep 11	1 okt 11		ambtelijk afgehandeld					1
2010.I.09.117	Aangehouden	32	1 okt 11			8 sep 10	31,33,15,14		1		
2010.I.09.117	positief	32	1 okt 11	1 nov 11		13 okt 10	37				1
2010.I.09.117		32	1 okt 11			13 okt 10	antwoord				
2010.I.09.118	positief met vragen	33	1 sep 11	1 okt 11		8 sep 10	39,27,14				1
2010.I.09.118	positief	33	1 sep 11	1 okt 11		10 nov 10					1
2010.I.10.119	positief met vragen	37	1 nov 11	1 nov 11		13 okt 10	9				1
Nummers over- geslagen											
2010.I.10.220	positieft met vragen	32	1 dec 12	1 nov 11		13 okt 10	31,17,41,33				1
2010.I.10.221	int. C1 en C2, aangeh C3	32	1 okt 11			13 okt 10	14,15,41		1	1	
2010.I.10.221	positief voor C1 en C2	32	1 okt 11	1 nov 11		ambtelijk afgehandeld					1
2010.I.10.221	Continuering aangehouden C3	32	1 okt 11			10 nov 10	1, 41		1		
2010.I.10.221	positief voor C3	32	1 okt 11	1 nov 11		ambtelijk afgehandeld					1
2010.I.10.222	positief met vraag	32	1 nov 11	1 nov 11		13 okt 10	33				1
2010.I.10.222	positief	32	1 nov 11	1 nov 11		10 nov 10					1
2010.I.10.223	intentie posi- tief, ambt.	33	9 okt 11			13 okt 10	41, 15,28			1	

Dec nummer	Advies	Doel	Duur	Proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Ingetrokken	Negatief/ Aanhouden	Intentie	Positief
2010.I.10.223	positief	33	9 okt 11	1 dec 11		ambtelijk afgehandeld					1
2010.I.10.224	positief met opmerkingen	32	1 nov 11	1 nov 11		13 okt 10	41				1
2010.I.10.225	positief met opmerkingen	35	31 dec 10	1 nov 11		13 okt 10	15,33				1
2010.I.10.225	positief voor kleine wijzi- ging	35	31 dec 10	1 nov 11		1 dec 10					1
2010.I.10.225	positief reeds gegeven	35	31 dec 10	1 nov 11		12 jan 11					1
2010.I.10.226	Aangehouden	37	1 okt 11			13 okt 10	9,17,15		1		
2010.I.10.226	Aanvraag ingetrokken	37	1 okt 11			1 dec 10		1			
2010.I.10.227	aangehouden	32	1 nov 11			13 okt 10	14,15,8		1		
2010.I.10.227	positief	32	1 nov 11	1 dec 11		10 nov 10					1
2010.I.10.228	Intentie positief, ambt. mogelijk	32	1 nov 12			13 okt 10	16,15,41			1	
2010.I.10.228	positief	32	1 nov 12	1 jan 12		amtelijke afhandeling					1
2010.I.10.229	Intentie positief, ambt. mogelijk	10	1 jan 11			13 okt 10	41, 14			1	
2010.I.10.229	positief	10	1 jan 11	1 nov 11		ambtelijk afgehandeld					1
2010.I.10.230	positief	37	18 okt 11	1 nov 11		13 okt 10					1
2010.I.10.231	positief	32	1 dec 12	1 nov 11		13 okt 10					1
2010.I.10.232	positief met vragen	5	1 nov 11	1 nov 11		13 okt 10	31,4,9				1
2010.I.10.232	positief	5	1 nov 11	1 nov 11		1 dec 10					1
2010.I.10.233	positief			1 nov 11		overname DEC-advies					1
2010.I.10.234	positief		1 okt 10	1 apr 11		overname DEC-advies					1
2010.I.11.235	positief	37	1 jul 12	1 dec 11		10 nov 10					1
2010.I.11.236	positief met vragen en opm.	37	1 dec 11	1 dec 11		10 nov 10	31, 33, 9				1

Dec nummer	Advies	Doel	Duur	Proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Ingetrokken	Negatief/ Aanhouden	Intentie	Positief
2010.I.11.237	positief met opmerking	32	1 dec 11	1 dec 11	10 nov 10		33				1
2010.I.11.237	positief voor wijziging	32	1 dec 11	1 dec 11	proefdier- deskundige						1
2010.I.11.238	positief	32	1 okt 11	1 dec 11	10 nov 10						1
2010.I.11.239	positief met voorwaarde	32	1 dec 11	1 dec 11	10 nov 10		16				1
2010.I.11.239	positief met voorwaarde	32	1 dec 11	1 dec 11	proefdier- deskundige						1
2010.I.11.240	intentie posi- tief, ambt	32	1 dec 11		10 nov 10		14, 31, 9			1	
2010.I.11.240	positief	32	1 dec 11	1 dec 11	ambtelijk afgehandeld						1
2010.I.11.241	positief met opmerking	32	22 nov 11	1 dec 11	10 nov 10		39				1
2010.I.11.241	positief	32	22 nov 11	1 dec 11	1 dec 10						1
2010.I.11.242	positief met opmerkingen	32	15 nov 11	1 dec 11	10 nov 10		33, 31, 14				1
2010.I.11.242	positief	32	15 nov 11	1 dec 11	12 jan 11						1
2010.I.11.243	positief	32	1 feb 11	1 dec 11	10 nov 10						1
2010.I.11.244	positief met vragen	32	20 nov 11	1 dec 11	10 nov 10		39, 31, 33				1
2010.I.11.244	positief reeds gegeven	32	20 nov 11	1 dec 11	10 nov 10						1
2010.I.11.245	positief met opmerkingen	32	1 dec 11	1 dec 11	10 nov 10		7, 18				1
2010.I.11.245	positief	32	1 dec 11	1 dec 11	12 jan 11						1
2010.I.11.246	positief met vragen	37	1 dec 11	1 dec 11	10 nov 10		39, 9, 18				1
2010.I.11.246	positief reeds gegeven	37	1 dec 11	1 dec 11	1 dec 10						1
2010.I.11.247	aangehouden	37	2 dec 11		10 nov 10		7, 8		1		
2010.I.11.247	positief	37	2 dec 11	1 jan 12	1 dec 10						1
2010.I.11.248	intentie posi- tief, ambt	32	1 jul 11		10 nov 10		7, 31, 18			1	
2010.I.11.248	positief	32	1 jul 11	1 dec 11	ambtelijk afgehandeld						1

Dec nummer	Advies	Doel	Duur	Proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Ingetrokken	Negatief/ Aanhouden	Intentie	Positief
2010.I.11.249	positief met opmerking	35			1 dec 11	10 nov 10	14				1
2010.I.11.249	positief voor wijziging	35			1 dec 11	proefdier- deskundige					1
2010.I.11.250	positief C1, aangeh. C2, C3 en C4	3	1 dec 11		1 december 2011 voor C1	10 nov 10	14, 18, 9				1 C1
2010.I.11.251	positief met opmerking	32	1 jul 11		1 dec 11	10 nov 10	18				1
2010.I.11.251	positief reeds gegeven	32	1 jul 11		1 dec 11	1 dec 10					1
2010.I.11.252	intentie posi- tief, ambt	32	1 dec 14			10 nov 10	31, 14,			1	
2010.I.11.252	positief	32	1 dec 14		1 dec 11	ambtelijk afgehandeld					1
2010.I.12.253	intentie posi- tief, ambt	37	1 nov 11			1 dec 10	39,14,18			1	
2010.I.12.253	positief	37	1 nov 11		1 jan 12	ambtelijk afgehandeld					1
2010.I.12.254	positief	32	1 nov 12		1 jan 12	1 dec 10					1
2010.I.12.255	positief	32	1 apr 11		1 jan 12	1 dec 10					1
2010.I.12.256	positief met opmerkingen	37	1 dec 11		1 jan 12	1 dec 10	4,3				1
2010.I.12.257	positief met vragen	37	1 mei 11		1 jan 12	1 dec 10	33,14				1
2010.I.12.257	positief voor wijziging	37	1 mei 11		1 jan 12	proefdier- deskundige					1
2010.I.12.258	positief met vraag	32	1 feb 11		1 jan 12	1 dec 10	15				1
2010.I.12.259	intentie posi- tief, ambt	32	1 jan 12			1 dec 10	39,14,15,33			1	
2010.I.12.259	positief met vraag en voor- waarde	32	1 jan 12		1 jan 12	ambtelijk afgehandeld					1
2010.I.12.260	positief met opmerking	32	1 dec 11		1 jan 12	1 dec 10	18				1
2010.I.12.261	intentie positief, ambt afhandelen	32	1 jan 12			1 dec 10	39,14,15,33,18			1	
2010.I.12.261	positief met voorwaarde	32	1 jan 12		1 jan 12	ambtelijk afgehandeld					1

Dec nummer	Advies	Doel	Duur	Proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Ingetrokken	Negatief/ Aanhouden	Intentie	Positief
2010.I.12.262	positief met vraag en opm	32	1 jan 12	1 jan 12	1 dec 10		28,33,18				1
2010.I.12.262	positief	32	1 jan 12	1 jan 12	12 jan 11						1
2010.I.12.263	intentie posi- tief, ambt	35	1 dec 11			emailronde	24, 25			1	
2010.I.12.263	cont. intentie positief, ambt	35	1 dec 11			emailronde	24, 25			1	
2010.I.12.263	positief	35	1 dec 11	1 jan 12		emailronde					1

Kamer II

Hart/longen,
Immunologie & Infectie,
Vaten

* Uitleg codes voorwaarden, vragen en opmerkingen etc. gesteld door de DEC aan onderzoeker

1	Verantwoordelijk onderzoeker
2	Andere regelgeving
3	Bevoegdheid/deskundigheid
4	Toezicht tijdens experiment
7	Doel onderzoek/vraagstelling
8	Belang onderzoek
9	Wetenschappelijke beoordeling
10	Ethische afweging
14	Proefopzet
15	Biotechnische handelingen
16	Anesthesie/analgesie
17	Euthanasie
18	Humane eindpunten
19	Eerst pilot uitvoeren
20	Looptijd
21	Fasering
22	Verlenging looptijd
24	Vermindering
25	Vervanging
26	Verfijning
27	Diersoort
28	Herkomst dieren
29	Schatting omvang fokoverschot
30	Bestemming overtollige dieren/hergebruik
31	Onderbouwing aantal dieren
33	Inschatting ongerief
34	Aangetast fenotype
37	(Tussentijdse) rapportage
38	Huisvesting
39	Lekensamenvattig
40	Samenwerking met derden
41	Administratief probleem
42	Opvragen pre-advies

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2007.II.01.011	positief voor wijziging	33	1 feb 10	1 mei 11	7 jul 10						1
2007.II.01.014/ vervolg6	positief	33	16 dec 09	1 mrt 10	proefdier- deskundige						1
2007.II.01.029	positief met opmerking	31	1 feb 10	1 feb 11	20 jan 10	41					1
2007.II.02.038/ vervolg1	positief voor wijziging	31	1 mei 10	1 feb 11	16 jun 10						1
2007.II.02.046/ vervolg1	positief kleine wijziging	37		1 sep 09	proefdier- deskundige						1
2007.II.02.046/ vervolg1	positief kleine wijziging	37		1 sep 09	proefdier- deskundige						1
2007.II.02.046/ vervolg6	aangehou- den	37	1 okt 09		20 jan 10	14, 39, 31			1		
2007.II.02.046/ vervolg6		37	1 okt 09	1 feb 11	ambtelijke afhandeling		1				1
2007.II.02.046/ vervolg6	positief voor wijziging	37	1 okt 09		proefdier- deskundige						1
2007.II.02.046/ vervolg6	positief voor wijziging	37	1 mei 10	1 feb 11	proefdier- deskundige						1
2007.II.02.046/ vervolg8	positief	37	28 feb 10	1 mrt 10	18 feb 09		1				1
2007.II.02.046/ vervolg8	positief	37	28 feb 10	1 mrt 10	proefdier- deskundige						1
2007.II.02.046/ vervolg9	positief voor wijziging	37	1 mei 10	1 aug 10	proefdier- deskundige						1
2007.II.02.048	positief voor wijziging	37	1 nov 10	1 apr 11	21 apr 10						1
2007.II.02.048	positief voor wijziging	37	1 nov 10	1 apr 11	proefdier- deskundige						1
2007.II.02.048	positief voor wijziging	37	1 nov 10	1 jan 11	proefdier- deskundige						1
2007.II.02.048	positief voor wijziging	37	1 nov 10	1 jan 11	proefdier- deskundige						1
2007.II.02.048	positief voor wijziging	37	1 nov 10	1 jan 11	proefdier- deskundige						1
2007.II.02.051/ vervolg1	intentie positief	31	1 jun 10		16 jun 10	39, 4				1	

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Voldaan	Ingetrokken/ negatief	Aanhouden	Intentie	Positief
2007.II.02.051/ vervolg1	positief	31	1 jun 10	1 aug 11	ambtelijke afhandeling						1
2007.II.02.051/ vervolg2	positief voor wijziging	31	30 apr 09	1 aug 10	proefdier- deskundige						1
2007.II.02.051/ vervolg2	positief voor wijziging	31	30 apr 09	1 aug 10	proefdier- deskundige						1
2007.II.02.051/ vervolg2	positief voor wijziging	31	30 apr 09	1 aug 10	proefdier- deskundige						1
2007.II.02.053	positief voor wijziging	31	1 mrt 10	1 jun 10	proefdier- deskundige						1
2007.II.02.053	positief voor wijziging	31	1 mrt 10	1 jun 10	proefdier- deskundige						1
2007.II.02.053	Positief met voorwaarde			1 sep 11	18 aug 10	7, 8					1
2007.II.02.053	positief reeds gegeven				15 sep 10		1				1
2007.II.02.062/ vervolg2	positief voor wijziging	31	1 mei 10	1 feb 11	21 apr 10						1
2007.II.02.062/ vervolg2	positief voor wijziging	31	1 mei 10	1 feb 11	proefdier- deskundige						1
2007.II.02.064	positief	37	1 mrt 12	1 apr 11	17 mrt 10						1
2007.II.03.071/ vervolg1	Positief	7	31-9-10	1 mei 11	21 apr 10						1
2007.II.03.071/ vervolg2	Positief	7	30 sep 10	1 mei 11	21 apr 10						1
2007.II.03.078	positief voor wijziging	1	1 jul 10	1 jul 10	proefdier- deskundige						1
2007.II.03.078	positief voor wijziging	1	1 jul 10	31 dec 10	19 mei 10						1
2007.II.03.078	positief voor wijziging	1	1 jul 10	1 apr 11	proefdier- deskundige						1
2007.II.03.084/ vervolg3	positief voor wijziging	37	31 dec 09	1 jul 10	proefdier- deskundige						1
2007.II.03.086	positief	37	1 apr 10	1 mrt 11	17 feb 10						1
2007.II.03.086	positief voor wijziging	37	1 apr 10	1 mrt 11	proefdier- deskundige						1
2007.II.03.088/ vervolg2	positief voor wijziging	31	Onbekend		proefdier- deskundige						1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2007.II.03.088/ vervolg3	positief voor wijziging	31	Onbekend		proefdier- deskundige						1
2007.II.03.088/ vervolg3	positief voor wijziging	31	Onbekend		proefdier- deskundige						1
2007.II.03.091/ vervolg2	positief	31	1 jan 11	1 feb 11	20 jan 10						1
2007.II.03.091/ vervolg4	positief voor wijziging	31	1 jan 11	1 feb 11	proefdier- deskundige						1
2007.II.03.095/ vervolg3	continuering positief	29	Doorlopend	1 dec 11	17 nov 10						1
2007.II.03.099/ vervolg2	positief voor wijziging	5	1 apr 10	1 mrt 10	21 apr 10						1
2007.II.03.099/ vervolg2	positief voor wijziging	5	1 apr 10	1 sep 10	ambtelijke afhandeling						1
2007.II.03.102	positief voor wijziging	58	1 aug 10	1 apr 10	proefdier- deskundige						1
2007.II.03.107	positief	31	1 jul 03	1 sep 11	18 aug 10						1
2007.II.04.118	positief voor wijziging	33			proefdier- deskundige						1
2007.II.04.118	positief	3	doorlopend	1 aug 11	7 jul 10						1
2007.II.05.121/ vervolg2	positief voor wijziging	31	1 mei 10		proefdier- deskundige						1
2007.II.05.121/ vervolg5	positief voor wijziging	31	1 mei 10	1 jun 10	proefdier- deskundige						
2007.II.05.121/ vervolg6	positief voor wijziging	31	1 mei 10	1 jun 10	proefdier- deskundige						1
2007.II.05.121/ vervolg6	positief voor wijziging	31	1 mei 10	1 jun 10	proefdier- deskundige						1
2007.II.05.127/ vervolg6	positief voor wijziging	64	1 aug 10	1 sep 10	proefdier- deskundige						1
2007.II.06.137	positief met opmerkingen	37	1 okt 11	1 okt 11	15 sep 10	3, 39, 33, 14					1
2007.II.06.137	positief reeds gegeven	37	1 okt 11	1 okt 11	20 okt 10						
2007.II.06.137	positief voor wijziging	37	1 okt 11	1 okt 11	20 okt 10						1
2007.II.06.137	positief voor wijziging	37	1 okt 11	1 okt 11	proefdier- deskundige						1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2007.II.11.218/ vervolg5	positief voor wijziging	37	1 apr 09	1 aug 10	proefdier- deskundige						1
2007.II.11.218/ vervolg5	positief voor wijziging	37		1 mrt 11	proefdier- deskundige						1
2007.II.11.218	positief voor wijziging	37	1 nov 10	1 jan 11	proefdier- deskundige						1
2007.II.05.131/ vervolg6		37	11 aug 09	1 okt 09	17 mrt 10		1				
2007.II.05.131/ vervolg6	Positief	37	11 aug 09	1 mei 11	21 apr 10						1
2007.II.05.131/ vervolg6	positief voor wijziging	37	11 aug 09	1 mei 11	proefdier- deskundige						1
2007.II.05.131/ vervolg6	positief voor wijziging	37	11 aug 09	1 mei 11	proefdier- deskundige						1
2007.II.05.131/ v6	positief voor wijziging	37	11 aug 09	1 mei 11	proefdier- deskundige						1
2007.II.05.131/ v6	positief voor wijziging	37	11 aug 09	1 mei 11	proefdier- deskundige						1
2007.II.06.139	positief voor wijziging	37	1 jul 10	1 sep 10	proefdier- deskundige						1
2007.II.06.139	positief voor wijziging	37	1 jul 10	1 jul 11	18 aug 10						1
2007.II.06.144/ vervolg1	positief voor wijziging	3	1 apr 09	1 mei 11	16 jun 10						1
2007.II.07.164/ vervolg4	Positief voor deel C2d met vraag	33	1 jul 10	1 jul 11	16 jun 10	14					1
2007.II.07.164/ vervolg4	positief reeds gegeven	33	1 jul 10	1 jul 11	7 jul 10		1				
2007.II.08.169	positief	31	15 aug 11	1 apr 11	17 mrt 10						1
2007.II.08.169	positief voor wijziging	31	15 aug 11	1 apr 11	proefdier- deskundige						1
2007.II.08.169	positief voor wijziging	31	15 aug 11	1 apr 11	proefdier- deskundige						1
2007.III.08.184	positief voor wijziging	29	1 aug 09	2 apr 10	proefdier- deskundige						1
2007.II.08.186	positief met vraag	33		1 jan 10	17 feb 10						1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2007.II.08.186	positief	33		1 mrt 11	17 feb 10		1				1
2007.II.10.206	positief	31	1 okt 12	1 okt 11	15 sep 10						1
2007.II.10.210	positief			1 okt 11	15 sep 10						1
2007.II.10.214	positief		doorlopend	1 feb 11	20 jan 10						1
2007.II.10.218	positief voor wijziging	37		1 dec 09	proefdier- deskundige						1
2007.II.10.218	positief voor wijziging	37		1 dec 09	proefdier- deskundige						1
2007.II.11.218/ vervolg4	positief voor wijziging	37	1 apr 09	1 mrt 10	21 apr 10						1
2007.II.11.219	positief	36	31 aug 10	1 apr 11	17 mrt 10						1
2007.II.11.223/ v2	positief voor wijziging	30		1 sep 10	proefdier- deskundige						1
2007.II.11.224	positief voor wijziging	31		1 dec 10	18 aug 10						1
2007.II.11.224	positief voor wijziging	31		1 jan 11	proefdier- deskundige						1
2008.II.01.002	positief voor wijziging	31	1 sep 10	1 sep 10	proefdier- deskundige						1
2008.II.01.003/ vervolg2	positief voor wijziging	31	1 feb 10	1 mei 10	proefdier- deskundige						1
2008.II.01.003/ vervolg3	positief voor wijziging	31	1 mrt 10	1 jul 10	proefdier- deskundige						1
2008.II.01.010	positief voor wijziging	36	1 jul 09	1 nov 10	proefdier- deskundige						1
2008.II.03.021/ vervolg1	positief voor wijziging	31	1 jun 09	1 mei 10	21 apr 10						1
2008.II.03.025/ vervolg2	positief	33	31 aug 09	1 sep 11	18 aug 10						1
2008.II.03.025/ vervolg3	positief voor kleine wijzi- ging	37	28 feb 10	1 mrt 10	proefdier- deskundige						1
2008.II.03.025/ vervolg3	positief wijzi- ging	37	28 feb 10	1 mrt 10	proefdier- deskundige		1				1
2008.II.03.028	positief reeds gegeven	36		1 aug 10	21 okt 09						

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2008.II.03.028	positief kleine wijziging	36		1 feb 11	7 jul 10						1
2008.II.03.030	positief kleine wijziging	33	1 mei 09	1 aug 10	21 apr 10						1
2008.II.03.032	positief voor wijziging	31	1 nov 10	1 nov 10	proefdier- deskundige						1
2008.II.03.032	Positief	31	1 nov 10	1 mei 11	21 apr 10						1
2008.II.03.032	positief voor wijziging	31	1 mei 12	1 aug 10	proefdier- deskundige						1
2008.II.03.037	Intentie po- sitief, ambt. mogelijk	31	1 jul 08		16 jun 10	14, 41, 39				1	
2008.II.03.037	positief	31	1 jul 08	1 aug 11	ambtelijke afhandeling						1
2008.II.05.040	positief voor wijziging	33		1 dec 10	proefdier- deskundige						1
2008.II.05.040	positief voor wijziging	33		1 mrt 11	18 aug 10						1
2008.II.05.041	positief	31	1 okt 11	1 nov 11	20 okt 10						1
2008.II.05.046	positief voor wijziging	31	12 aug 09	1 okt 10	proefdier- deskundige						1
2008.II.06.050	positief reeds gegeven	37		1 nov 10	21 apr 10						1
2008.II.06.054	intentie positief	33	1 feb 11		20 jan 10	31, 33, 37				1	
2008.II.06.054	positief	33	1 feb 11	1 apr 11	ambtelijke afhandeling		1				1
2008.II.06.055	positief met vraag	29	1 aug 12	1 mrt 11	17 feb 10						1
2008.II.06.055	positief voor wijziging	29	1 aug 12	1 mrt 11	proefdier- deskundige						1
2008.II.06.055	positief voor wijziging	29	1 aug 12	1 mrt 11	proefdier- deskundige						1
2008.II.07.061	positief voor wijziging	31	1 sep 09	1 sep 10	proefdier- deskundige						1
2008.II.07.061	positief voor wijziging	31	1 sep 09	1 dec 10	proefdier- deskundige						1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2008.II.07.061	positief kleine wijziging	31	1 sep 09	1 dec 10	17 nov 10						1
2008.II.07.062	positief met opmerking	31	1 dec 09	1 feb 11	20 jan 10	41					1
2008.II.07.062	positief voor wijziging	31	1 dec 09	1 feb 11	proefdier- deskundige						1
2008.II.07.065	positief voor wijziging	29	doorlopend (fok)	doorlopend (fok)	proefdier- deskundige						1
2008.II.07.067	positief voor wijziging			1 jun 10	proefdier- deskundige						1
2008.II.07.067	positief voor wijziging			1 sep 11	7 jul 10						1
2008.II.07.067	positief voor wijziging			1 nov 10	proefdier- deskundige						1
2008.II.07.068	positief	36	1 okt 11	doorlopend	15 sep 10						1
2008.II.08.069	akkoord	37	1 okt 10	1 nov 10	17 mrt 10		1				
2008.II.09.074	positief	31	1 sep 11	1 sep 11	18 aug 10						1
2008.II.10.081/ vervolg2	positief voor wijziging	37	1 mei 10	1 mei 11	19 mei 10						1
2008.II.10.086	positief voor wijziging	1	1 nov 13	1 okt 10	proefdier- deskundige						1
2008.II.10.086	positief met opmerking	1	1 nov 13	1 nov 11	20 okt 10	33					1
2008.II.10.086	positief	1	1 nov 13	1 nov 11	8 dec 10		1				1
2008.II.10.087/ vervolg1	positief voor wijziging	30	1 mrt 10	1 jun 10	proefdier- deskundige						1
2008.II.10.087/ vervolg1	positief voor wijziging	30	1 mrt 10	1 sep 10	proefdier- deskundige						1
2008.II.10.087/ vervolg1	positief voor wijziging	37	1 dec 10	1 dec 10	proefdier- deskundige						1
2008.II.10.087/ vervolg1	positief voor wijziging	37	1 dec 10	1 mrt 11	proefdier- deskundige						1
2008.II.11.090	positief voor wijziging	8	1 dec 09	1 dec 10	7 jul 10						1
2008.II.11.091	positief voor wijziging	37		1 dec 09	proefdier- deskundige						1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Voldaan	Ingetrokken/ negatief	Aanhouden	Intentie	Positief
2008.II.11.092	positief voor wijziging	31	1 dec 10	1 dec 10	proefdier-deskundige						1
2008.II.11.092	positief voor wijziging	31	1 dec 10	1 dec 10	proefdier-deskundige						1
2008.II.11.092	positief voor wijziging	31	1 dec 10	1 mrt 11	proefdier-deskundige						1
2008.II.11.094	Positief	31	1 mei 11	1 mei 11	21 apr 10						1
2008.II.11.094	positief voor wijziging	31	1 mei 11	1 mei 11	proefdier-deskundige						1
2008.II.11.095	positief voor wijziging	31	1 dec 10	1 jan 11	proefdier-deskundige						1
2008.II.11.098	positief voor wijziging	63		1 jun 10	proefdier-deskundige						1
2008.II.11.098	positief voor wijziging	63		1 sep 10	proefdier-deskundige						1
2008.II.11.098	positief voor wijziging	37	1 dec 10	1 dec 10	proefdier-deskundige						1
2008.II.11.099	positief		1 dec 09	1 nov 10	21 okt 09						1
2008.II.11.101	voorwaardelijk positief	29	1 dec 09	1 feb 11	20 jan 10	17, 27, 37, 41					1
2008.II.11.101	positief voor wijziging	29	1 dec 09	1 feb 11	proefdier-deskundige						1
2008.II.11.102	positief voor wijziging			1 apr 10	proefdier-deskundige						1
2008.II.11.102	niet behandelen							1			
2008.II.11.103	positief voor wijziging	37	1 jan 10	1 mei 10	proefdier-deskundige						1
2008.II.11.108	positief			1 mrt 11	17 feb 10						1
2008.II.11.108	Positief			1 mei 11	21 apr 10						1
2008.II.11.109	positief voor wijziging	31	1 mrt 10	1 okt 10	proefdier-deskundige						1
2008.II.11.113	aanhouden				proefdier-deskundige				1		
2008.II.11.113	positief met opmerkingen		1 mrt 11	1 sep 11	18 aug 10	21					1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2009.II.01.008	positief voor wijziging	31	1 sep 14	1 dec 10	proefdier- deskundige						1
2009.II.01.008	Int. positief, ambt.	31	1 sep 14	1 dec 10	16 jun 10					1	
2009.II.01.008	positief voor wijziging	31	1 sep 14	1 dec 10	ambtelijke afhandeling						1
2009.II.01.008	positief voor wijziging	31	1 sep 14	1 mrt 11	proefdier- deskundige						1
2009.II.01.008	positief voor wijziging	31	1 sep 14	1 mrt 11	proefdier- deskundige						1
2009.II.02.009	positief voor wijziging	31	1 mrt 10	1 mrt 10	proefdier- deskundige						1
2009.II.02.010	positief	31	1 mrt 13	1 mrt 11	17 feb 10						1
2009.II.02.011	positief met vragen/opm.	37	1 mrt 10	1 mrt 10	17 feb 10	39, 14					
2009.II.02.011	positief reeds gegeven	37	1 mrt 10	1 mrt 10	19 mei 10	39	1				1
2009.II.02.011	positief reeds gegeven	37	1 mrt 10	1 mrt 10	18 aug 10		1				1
2009.II.03.015	positief	33	31 mrt 12	1 apr 11	17 mrt 10						1
2009.II.03.015	positief kleine wijziging	33	31 mrt 12	1 apr 11	proefdier- deskundige						1
2009.II.03.015	positief kleine wijziging	33	31 mrt 12	1 apr 11	18 aug 10	14, 37					1
2009.II.03.015	positief reeds gegeven	33	31 mrt 12	1 apr 11	20 okt 10		1				1
2009.II.03.015	positief kleine wijziging	33	31 mrt 12	1 apr 11	15 sep 10						
2009.II.03.015	aangehou- den	33	31 okt 11		20 okt 10	41			1		
2009.II.03.015	positief	33	31 okt 11	1 jan 11	8 dec 10						1
2009.II.03.018	positief kleine wijziging	31	1 apr 10	1 jul 10	proefdier- deskundige						1
2009.II.03.018	Positief	31	1 jun 11	1 mei 11	21 apr 10						1
2009.II.03.018	positief voor wijziging	31	1 jun 11	1 mei 11	proefdier- deskundige						1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2009.II.03.019	positief kleine wijziging	31	1 apr 10	1 jul 10	proefdier- deskundige						1
2009.II.04.027	positief voor wijziging	31		1 aug 10	proefdier- deskundige						1
2009.II.04.027	positief voor wijziging	31		1 aug 10	proefdier- deskundige						1
2009.II.04.029	positief voor wijziging			1 aug 11	16 jun 10						1
2009.II.04.030	positief voor wijziging	31	1 mei 10	1 mrt 11	16 jun 10						1
2009.II.04.030	positief voor wijziging	31		1 sep 11	15 sep 10						1
2009.II.04.030	positief voor wijziging	31		1 sep 11	15 sep 10						1
2009.II.05.033	positief voor wijziging	31	1 jun 10	1 jun 10	proefdier- deskundige						1
2009.II.05.039	positief voor wijziging	33	1 apr 11	1 feb 11	16 jun 10						1
2009.II.05.041	positief kleine wijziging	37	1 jun 10		proefdier- deskundige						1
2009.II.05.041		37	1 jun 10		proefdier- deskundige						1
2009.II.05.042	Positief	31	1 jun 11	1 mei 11	21 apr 10						1
2009.II.06.045	positief voor wijziging	36	1 jan 11	1 aug 10	proefdier- deskundige						1
2009.II.06.046	positief voor wijziging	33	1 okt 10	1 jul 10	17 jun 09						1
2009.II.06.046	positief voor wijziging	33	1 okt 10	1 jul 11	15 sep 10						1
2009.II.06.046	positief voor wijziging	33	1 okt 10	1 jul 11	proefdier- deskundige						1
2009.II.06.047	positief voor wijziging	33	1 jul 10	1 jul 10	1 okt 10						1
2009.II.06.048	positief voor wijziging	37	1 jul 10	1 okt 10	proefdier- deskundige						1
2009.II.07.060	Intentie posi- tief, ambt.	31			16 jun 10					1	

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Voldaan	Ingetrokken/ negatief	Aanhouden	Intentie	Positief
2009.II.07.060	positief voor wijziging	31	1 jan 11	1 dec 11	ambtelijke afhandeling						1
2009.II.07.063	positief voor kleine wijziging	31	1 aug 10	1 aug 10	proefdierdeskundige						1
2009.II.07.065	positief voor wijziging	37	1 aug 10	1 aug 10	proefdierdeskundige						1
2009.II.07.065	positief voor wijziging	37	1 aug 10	1 feb 11	16 jun 10						1
2009.II.07.066	positief	31		1 aug 10	7 jul 10						1
2009.II.07.066	positief voor wijziging	31		1 aug 10	proefdierdeskundige						1
2009.II.07.067	positief	31	1 jul 09	1 aug 10	7 jul 10						1
2009.II.07.070	positief	31	1 aug 11	1 aug 10	7 jul 10						1
2009.II.08.077	positief voor wijziging	37	28 feb 10	1 dec 10	proefdierdeskundige						1
2009.II.08.077	positief met voorwaarde	37	28 feb 10	1 dec 11	17 nov 10	37					1
2009.II.08.079	positief met opmerkingen	37	1 jan 12	1 jan 12	8 dec 10	18, 41					1
2009.II.09.081	positief kleine wijziging	1	1 okt 09		proefdierdeskundige						1
2009.II.09.081	positief kleine wijziging	1	1 okt 09	1 mei 11	7 jul 10						1
2009.II.09.082	continuering aangehouden	13	1 mrt 10		17 feb 10				1		
2009.II.09.082	positief	13	1 mrt 10	1 sep 11	18 aug 10						1
2009.II.09.084	Positief voor wijziging	36	31 aug 10		proefdierdeskundige						1
2009.II.09.087	Positief voor wijziging	31	1 okt 10	1 okt 10	proefdierdeskundige						1
2009.II.09.090	positief voor wijziging	31	1 okt 11	1 okt 11	18 aug 10						1
2009.II.09.091	positief voor wijziging	30	16 dec 09	1 okt 10	proefdierdeskundige						1
2009.II.09.091	positief voor wijziging	30	16 dec 09	1 okt 10	proefdierdeskundige						1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2009.II.10.094	Positief met vraag	33		1 nov 10	secretaris		1				1
2009.II.10.098	positief met opmerkingen	37	1 jan 10	1 nov 10	21 okt 09		1				
2009.II.10.104	positief voor wijziging	25	1 nov 10	1 nov 10	proefdier-deskundige						1
2009.II.10.106	positief	37	1 okt 10	1 feb 11	ambtelijk afhandelen		1				1
2009.II.10.107	positief	33	1 aug 11	1 aug 10	7 jul 10						1
2009.II.10.107	positief voor wijziging	33	1 aug 11	1 aug 10	17 nov 10						1
2009.II.10.108	positief voor wijziging	33	1 dec 10	1 nov 10	proefdier-deskundige						1
2009.II.10.112	positief	5	1 nov 10	1 nov 11	proefdier-deskundige						1
2009.II.10.114	Positief voor wijziging	31	1 okt 13		proefdier-deskundige						1
2009.II.11.117	positief reeds gegeven	33	1 jan 11	1 dec 10	20 jan 10						1
2009.II.11.117	Positief voor wijziging	33	1 jan 11	1 dec 10	proefdier-deskundige						1
2009.II.11.117	Positief voor wijziging	33	1 jan 11	1 dec 10	proefdier-deskundige						1
2009.II.11.121	Positief	31	1 mei 12	1 apr 11	ambtelijk afhandelen						1
2009.II.11.122	positief voor wijziging	31	15 sep 10	1 dec 10	21 apr 10						1
2009.II.11.123	Positief voor wijziging	37	1 dec 10	1 dec 10	proefdier-deskundige						1
2009.II.11.123	Positief voor wijziging	37	1 dec 10	1 dec 10	proefdier-deskundige						1
2009.II.11.123	Positief voor wijziging	37	1 dec 10	1 dec 10	proefdier-deskundige						1
2009.II.11.123	Positief voor wijziging	37	1 dec 10	1 mrt 11	proefdier-deskundige						1
2009.II.11.125	positief voor wijziging	37	1 dec 10	1 dec 10	proefdier-deskundige						1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2009.II.11.125	positief voor wijziging	37	1 dec 10	1 mrt 11	proefdier- deskundige						1
2009.II.11.126	positief voor wijziging	31	1 okt 13	1 dec 10	proefdier- deskundige						1
2009.II.11.126	Intentie pos, ambt.	31	1 okt 13	1 dec 10	16 jun 10					1	
2009.II.11.126	positief voor wijziging	31	1 okt 13	1 dec 10	ambtelijke afhandeling						1
2009.II.11.126	positief voor wijziging	31	1 okt 13	1 mrt 11	proefdier- deskundige						1
2009.II.11.128	positief reeds gegeven	8	fout gemeld	1 dec 10	20 jan 10		1				1
2009.II.11.129	positief voor wijziging	31	1 jan 14	1 dec 10	proefdier- deskundige						1
2009.II.11.129	positief voor wijziging	31	1 jan 14	1 dec 10	proefdier- deskundige						1
2009.II.11.129	positief voor wijziging	31	1 jan 14	1 dec 10	proefdier- deskundige						1
2009.II.11.129	positief voor wijziging	31	1 jan 14	1 dec 10	proefdier- deskundige						1
2009.II.11.129	positief voor wijziging	31	1 jan 14	1 dec 10	17 nov 10						1
2009.II.11.130	positief voor wijziging	37	1 dec 10	1 mrt 11	proefdier- deskundige						1
2009.II.12.132	positief reeds gegeven	37	1 jan 11	1 jan 11	20 jan 10		1				1
2009.II.12.133	Positief met opmerkingen	33	1 feb 11	1 mei 11	21 apr 10	19, 14					1
2009.II.12.134	positief	33	1 jan 11	1 mrt 11	17 feb 10						1
2009.II.12.135	Positief voor wijziging	5	15 mrt 10	1 jan 11	proefdier- deskundige						1
2009.II.12.135	Positief voor wijziging	5	15 mrt 10	1 jan 11	proefdier- deskundige						1
2009.II.12.135	Positief voor wijziging	5	15 mrt 10	1 jan 11	proefdier- deskundige						1
2009.II.12.136	Positief	31	9 feb 10	1 feb 11	ambtelijk afhandelen		1				1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Voldaan	Ingetrokken/ negatief	Aanhouden	Intentie	Positief
2009.II.12.137	positief voor wijziging	31	1 jan 15	1 dec 10	20 okt 10						1
2010.II.01.001	positief met vragen	33	1 okt 10	1 mrt 11	17 feb 10	9, 15					1
2010.II.01.001	aangehouden	33	1 okt 10		20 jan 10	7, 39, 31, 15			1		
2010.II.01.001	positief reeds gegeven	33	1 okt 10	1 mrt 11	21 apr 10						
2010.II.01.002	intentie positief, ambt.	37	31 dec 13		20 jan 10	39, 31				1	
2010.II.01.002	positief voor wijziging	37	31 dec 13		proefdierdeskundige						1
2010.II.01.003	aangehouden	36			20 jan 10	8, 39, 15,			1		
2010.II.01.003	positief	36		1 feb 11	ambtelijke afhandeling		1				1
2010.II.01.004	positief met vragen	37	30 jan 11	1 feb 11	20 jan 10	39, 31					1
2010.II.01.004	positief reeds gegeven	37	30 jan 11	1 feb 11	21 apr 10						1
2010.II.01.004	positief voor wijziging	37	30 jan 11	1 feb 11	21 apr 10						1
2010.II.01.004	positief voor wijziging	37	30 jan 11	1 feb 11	19 mei 10						1
2010.II.01.004	positief voor wijziging	37	30 jan 11	1 feb 11	proefdierdeskundige						1
2010.II.01.005	positief	37	1 feb 11	1 feb 11	20 jan 10						1
2010.II.01.005	positief voor wijziging	37	1 feb 11	1 feb 11	proefdierdeskundige						1
2010.II.01.005	positief voor wijziging	37	1 feb 11	1 feb 11	proefdierdeskundige						1
2010.II.01.005	positief voor wijziging	37	1 feb 11	1 feb 11	proefdierdeskundige						1
2010.II.01.005	positief voor wijziging	37	1 feb 11	1 feb 11	proefdierdeskundige						1
2010.II.01.006	positief	31	1 jan 11	1 feb 11	20 jan 10						1
2010.II.01.006	positief voor wijziging	31	1 jan 11	1 feb 11	proefdierdeskundige						1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2010.II.01.007	intentie posi- tief, ambt.	36	1 dec 10		20 jan 10	9, 14				1	
2010.II.01.007	positief	36	1 dec 10	1 mrt 11	ambtelijke afhandeling		1				1
2010.II.01.008	positief	33	1 feb 11	1 feb 11	20 jan 10						1
2010.II.01.009	positief met vragen	10	1 jaar	1 feb 11	20 jan 10	39, 15, 16					1
2010.II.01.010	intentie posi- tief, ambt.	26	1 dec 10		20 jan 10	8, 4, 31	1			1	
2010.II.01.010	positief	26	1 dec 10	1 sep 11	ambtelijke afhandeling						1
2010.II.01.011	positief	33	1 mrt 10	1 apr 11	ambtelijke afhandeling						1
2010.II.01.011	aangehou- den	33	1 mrt 10		20 jan 10	39, 8, 31, 14,			1		
2010.II.01.011	continuering aangehou- den	33	1 mrt 10		17 feb 10	31, 14			1		
2010.II.01.011	intentie posi- tief, ambt.	33	1 mrt 10		17 mrt 10	31				1	
2010.II.01.011	Intentie posi- tief, ambt.	33	1 mrt 10		16 jun 10					1	
2010.II.01.011	positief	33	1 mrt 10	1 aug 11	ambtelijke afhandeling						1
2010.II.01.012	Intentie posi- tief, ambt.	33	1 feb 11		20 jan 10	14, 15				1	
2010.II.01.012	positief	33	1 feb 11	1 feb 11	ambtelijke afhandeling		1				1
2010.II.01.013	positief met opmerking	33	1 feb 11		20 jan 10	41					1
2010.II.01.013	Positief voor wijziging	33	1 feb 11		proefdier- deskundige						1
2010.II.01.013	Positief voor wijziging	33	1 feb 11		proefdier- deskundige						1
2010.II.01.014	aange- houden, iav 2008. II.06.054	33	1 feb 11		20 jan 10	37			1		

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Voldaan	Ingetrokken/ negatief	Aanhouden	Intentie	Positief
2010.II.01.014	positief deel C1 en C2	33	1 feb 11	1 feb 11	20 jan 10	37			1		
2010.II.01.015	positief met opm en vraag	37	1 feb 11	1 feb 11	20 jan 10	33, 41					
2010.II.01.015	positief reeds gegeven	37	1 feb 11	1 feb 11	19 mei 10		1				1
2010.II.01.015	Positief voor wijziging	37	1 feb 11	1 feb 11	proefdierdeskundige						1
2010.II.01.016	aangehouden	31	1 feb 11		20 jan 10	39, 31, 3			1		
2010.II.01.017	Intentie positief, ambt.	33	1 dec 10		20 jan 10	15, 24				1	
2010.II.01.017	positief	33	1 dec 10	1 feb 11	20 jan 10		1				1
2010.II.01.018	positief met vraag	8	15 mrt 10	1 feb 11	20 jan 10	17	1				1
2010.II.01.019	positief met vragen	10	28 feb 10	1 feb 11	20 jan 10	16, 17					
2010.II.01.019	positief reeds gegeven	10	28 feb 10	1 feb 11	19 mei 10		1				1
2010.II.01.020	voorwaardelijk positief	24	1 feb 10	1 feb 11	20 jan 10	38					1
2010.II.01.021	positief met opmerking	36	6 weken na opzet	1 feb 11	20 jan 10	18					1
2010.II.01.022	Intentie positief, ambt.	31	1 nov 09		20 jan 10	33, 24				1	
2010.II.01.022	positief	31	1 nov 09	1 feb 11	ambtelijke afhandeling		1				1
2010.II.02.023	positief	37	1 mrt 11	1 mrt 11	17 feb 10						1
2010.II.02.024	Intentie positief, ambt.	37	1-3-2010?		17 feb 10	39, 27				1	
2010.II.02.024	positief	37	1-3-2010?	1 mrt 11	17 feb 10		1				1
2010.II.02.025	positief met opmerking	36	1 jul 10	1 mrt 11	17 feb 10	3					1
2010.II.02.025	positief voor wijziging	36	1 jul 10	1 mrt 11	proefdierdeskundige						1
2010.II.02.026	positief met vraag	31	1 jun 10	1 mrt 11	17 feb 10	39					

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2010.II.02.026	positief reeds gegeven	31	1 jun 10	1 mrt 11	17 mrt 10		1				1
2010.II.02.026	positief voor wijziging	31	1 jun 10	1 mrt 11	proefdier- deskundige		1				1
2010.II.02.027	Intentie posi- tief, ambt.	36	3 mrt 11		17 feb 10	14, 15				1	
2010.II.02.027	positief	36	3 mrt 11	1 apr 11	ambtelijke afhandeling		1				1
2010.II.02.027	positief voor wijziging	36	3 mrt 11		proefdier- deskundige						1
2010.II.02.028	aangehou- den	33	1 mrt 11		17 feb 10	8, 39, 18, 19			1		
2010.II.02.028	positief	33	1 mrt 11	1 apr 11	17 mrt 10		1				1
2010.II.02.028	Positief voor wijziging	33	1 mrt 11	1 apr 11	19 mei 10						1
2010.II.02.028	Positief voor wijziging	33	1 mrt 11	1 apr 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.02.029	Intentie posi- tief, ambt.	31	1 mrt 11		17 feb 10	8, 39, 9				1	
2010.II.02.029	positief	31	1 mrt 11	1 apr 11	ambtelijke afhandeling		1				1
2010.II.02.029	Positief voor wijziging	31	1 mrt 11	1 apr 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.02.030	positief voor wijziging	37	1 apr 11	1 mrt 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.02.030	Intentie posi- tief, ambt.	37	1 apr 11		17 feb 10	9, 14				1	
2010.II.02.030	positief	37	1 apr 11	1 mrt 11	ambtelijke afhandeling		1				1
2010.II.02.031	intentie nega- tief, gesprek	31	1 dec 12		17 feb 10			1			
2010.II.02.031	aangehou- den	31	1 dec 12		17 feb 10	19			1		
2010.II.02.032	positief	31	1 okt 13	1 mrt 11	17 feb 10						1
2010.II.02.033	positief voor wijziging	31	1 feb 11	1 apr 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.02.033	Intentie posi- tief, ambt.	31	1 feb 11		17 feb 10	15				1	

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2010.II.02.033	positief	31	1 feb 11	1 apr 11	ambtelijke afhandeling		1				1
2010.II.02.033	positief kleine wijziging	31	1 feb 11	1 apr 11	15 sep 10						1
2010.II.02.034	Intentie posi- tief, ambt.	30	1 mrt 11		17 feb 10	39, 31				1	
2010.II.02.034	positief	30	1 mrt 11	1 apr 11	ambtelijke afhandeling		1				1
2010.II.02.035	Overname DEC-advies BPRC			tot 1-1-2011	5 feb 10						
2010.II.02.036	positief met opm + vraag	8	1 dec 10	1 mrt 11	17 feb 10	17					1
2010.II.02.037	positief met vragen	37		1 mrt 11	17 feb 10	15					
2010.II.02.037	positief reeds gegeven	37		1 mrt 11	21 apr 10		1				1
2010.II.02.037	Positief voor wijziging	37		1 mrt 11	18 aug 10						1
2010.II.02.037	Positief voor wijziging	37		1 mrt 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.03.038	positief met opmerking	8		1 jan 14	17 mrt 10	27					1
2010.II.03.039	Aangehou- den	36	31 mrt 11		17 mrt 10	39, 14			1		
2010.II.03.039	Aangehou- den	36	31 mrt 11		21 apr 10		1		1		
2010.II.03.039	Positief	36	31 mrt 11	1 jun 11	ambtelijke afhandeling						1
2010.II.03.039	Positief voor wijziging	36	31 mrt 11	1 jun 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.03.040	Intentie posi- tief, ambt.	29	1 mrt 15		17 mrt 10	14				1	
2010.II.03.040	positief	29	1 mrt 15	1 feb 11	amtelijke afhandeling						1
2010.II.03.041	positief met vraag	33	1 mei 11	1 apr 11	17 mrt 10	31					

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2010.II.03.041	positief reeds gegeven	33	1 mei 11	1 apr 11	19 mei 10	14	1				1
2010.II.03.041	positief reeds gegeven	33	1 mei 11	1 apr 11	18 aug 10						1
2010.II.03.041	Positief voor wijziging	33	1 mei 11	1 apr 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.03.041	Positief voor wijziging	33	1 mei 11	1 apr 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.03.042	Intentie posi- tief, ambt.	37	1 apr 11		17 mrt 10	31, 14				1	
2010.II.03.042	positief	37	1 apr 11	1 apr 11	ambtelijke afhandeling		1				1
2010.II.03.043	Aangeh. i.v.m. uitvoer- baarheid.	37	1 mei 11		17 mrt 10	14, 31, 4			1		
2010.II.03.043	Positief	37	1 mei 11	1 jun 11	19 mei 10		1				1
2010.II.03.044	Aangehou- den	37	1 apr 11		17 mrt 10	14, 39, 18			1		
2010.II.03.044	Positief	37	1 apr 11	1 jun 11	19 mei 10		1				1
2010.II.03.045	Positief	31	1 apr 11	1 apr 11	17 mrt 10						1
2010.II.03.046	Positief	33	1 apr 11	1 mei 11	21 apr 10		1				1
2010.II.03.046	Aangehou- den	33	1 apr 11		17 mrt 10	19			1		
2010.II.03.046	Positief	33	1 apr 11	1 mei 11	21 apr 10						1
2010.II.03.046	Positief voor wijziging	33	1 apr 11	1 mei 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.03.047	aangehou- den	33	1 mei 11		17 mrt 10	14			1		
2010.II.03.047	Positief	33	1 mei 11	1 jun 11	17 mrt 10						1
2010.II.03.048	Intentie posi- tief, ambt.	37	1 apr 11		17 mrt 10	31, 14				1	
2010.II.03.048	positief	37	1 apr 11	1 mei 11	ambtelijke afhandeling	14	1				1
2010.II.03.049	positief voor wijziging	31	1 apr 13	1 apr 11	21 apr 10						1
2010.II.03.049	positief met opmerking	31	1 apr 13	1 apr 11	17 mrt 10	14					1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Voldaan	Ingetrokken/ negatief	Aanhouden	Intentie	Positief
2010.II.03.049	positief reeds gegeven	31	1 apr 13	1 apr 11	21 apr 10		1				1
2010.II.03.050	pos.advies C1, C2 aanhouden	33	1 apr 11	1 april 2011 (C1)	17 mrt 10	4, 16, 37, 14					1
2010.II.03.050	positief voor wijziging	33	1 apr 11	1 april 2011 (C1)	proefdierdeskundige						1
2010.II.03.050	Positief met voorwaarde	33	1 apr 11	1 sep 11	18 aug 10	37					1
2010.II.03.051	Intentie positief, ambt.	37	1 apr 11		17 mrt 10	14, 39, 17				1	
2010.II.03.051	positief	37	1 apr 11	1 jun 11	19 mei 10						1
2010.II.03.052	positief met opmerkingen	36	31 mrt 11	1 apr 11	17 mrt 10	39, 31					
2010.II.03.052	positief reeds gegeven	36	31 mrt 11	1 apr 11	19 mei 10						1
2010.II.03.053	Intentie positief, ambt.	31	31 dec 10		17 mrt 10	19				1	
2010.II.03.053	positief	31	31 dec 10		1 apr 11						1
2010.II.03.054	Intentie positief, ambt.	37	31 mrt 11		17 mrt 10	39, 31, 14				1	
2010.II.03.054	Positief	37	31 mrt 11	1 jul 11	ambtelijke afhandeling		1				1
2010.II.03.055	Intentie positief, ambt.	37	31 mrt 11		17 mrt 10	39, 14, 31				1	
2010.II.03.055	positief	37	31 mrt 11	1 mei 11	ambtelijke afhandeling		1				1
2010.II.03.056	positief	31	1 apr 11	1 apr 11	17 mrt 10						
2010.II.03.056	positief voor wijziging	31	1 apr 11	1 apr 11	proefdierdeskundige						1
2010.II.03.056	positief voor wijziging	31	1 apr 11	1 apr 11	proefdierdeskundige						1
2010.II.03.057	positief	37	1 apr 11	1 apr 11	17 mrt 10						1
2010.II.03.058	positief vraag en opm.	33	1 aug 10	1 apr 11	17 mrt 10	14					
2010.II.03.058	positief reeds gegeven	33	1 aug 10	1 apr 11	19 mei 10						1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2010.II.03.058	Positief voor wijziging	33	1 aug 10	1 apr 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.03.058	Positief voor wijziging	33	1 aug 10	1 apr 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.03.058	positief	33	1 mrt 11	1 nov 11	20 okt 11						1
2010.II.03.058	positief	33	1 mrt 11	1 nov 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.03.059	positief	37	31 dec 10	1 apr 11	ambtelijke afhandeling						1
2010.II.03.059	Aanhouden, ambt.	37	31 dec 10		17 mrt 10	14			1		
2010.II.03.059	Positief	37	31 dec 10	1 apr 11	ambtelijke afhandeling						1
2010.II.03.059	positief reeds gegeven	37	31 dec 10	1 apr 11	16 jun 10						
2010.II.03.059	positief voor wijziging	37	31 dec 10	1 apr 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.03.059	positief voor wijziging	37	31 dec 10	1 apr 11	proefdier- deskundige + 17-11- 2010						1
2010.II.03.059	positief voor wijziging	37	31 dec 10	1 apr 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.03.059	voorl. positief voor wijziging	37	31 dec 10	1 apr 11	ambtelijke afhandeling + 19 januari 2011						1
2010.II.04.060	Overname DEC Consult	33		1 mei 11	ambtelijke afhandeling						1
2010.II.04.061	Overname DEC Consult	33		1 mei 11	ambtelijke afhandeling						1
2010.II.04.062	Positief met voorwaarde	29	1 aug 11	1 mei 13	21 apr 10						1
2010.II.04.063	Positief met opmerking	37	1 jan 11	1 mei 11	21 apr 10						1
2010.II.04.064	Positief	37	1 apr 11	1 mei 11	21 apr 10						1
2010.II.04.065	Positief met vragen	37	1 mei 11	1 mei 11	21 apr 10	14					

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2010.II.04.065	positief reeds gegeven	37	1 mei 11	1 mei 11	19 mei 10		1				1
2010.II.04.066	Pos. C1, C2 en C3 aange- houden	33	1 mrt 11	1 mei 11	21 apr 10	1, 14, 7			1		1
2010.II.04.066	Pos. deel C2 en C3 met opm.	33	1 mrt 11	1 jul 11	16 jun 10	31					1
2010.II.04.066	positief reeds gegeven	33	1 mrt 11	1 jul 11	7 jul 10		1				
2010.II.04.067	Positief	37	17 okt 10	1 mei 11	21 apr 10						1
2010.II.04.068	Intentie po- sitief, ambt. mogelijk	37	1 jan 10	1 nov 10	21 apr 10	15, 14, 24				1	
2010.II.04.068	Positief	37	1 jan 10	1 jun 11	ambtelijke afhandeling		1				1
2010.II.04.069	aangehou- den	37	1 jul 10		21 apr 10	14, 33,			1		
2010.II.04.069	Intentie po- sitief, ambt. Mogelijk	37	1 jul 10		19 mei 10		1			1	
2010.II.04.069	Positief	37	1 jul 10	1 jun 11	ambtelijke afhandeling						1
2010.II.04.069	Positief voor wijziging	37	1 jul 10	1 jun 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.04.070	Intentie po- sitief, ambt. mogelijk	33	1 mei 11		21 apr 10	33, 18				1	
2010.II.04.071	Positief ad. met vraag en opm.	31	1 mei 13	1 mei 11	21 apr 10	3, 41					
2010.II.04.071	positief reeds gegeven	31	1 mei 13	1 mei 11	19 mei 10		1				1
2010.II.04.071	positief voor wijziging	31	1 mei 13	1 mei 11	proefdier- deskundige		1				1
2010.II.04.072	Positief met opmerking.	33	1 apr 11	1 mei 11	21 apr 10	33					1
2010.II.04.073	Positief	37	1 mei 11	1 mei 11	21 apr 10						1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Voldaan	Ingetrokken/ negatief	Aanhouden	Intentie	Positief
2010.II.04.074	positief met vraag	37	1 apr 11	1 mei 11	21 apr 10	14					
2010.II.04.074	positief reeds gegeven	37	1 apr 11	1 mei 11	19 mei 10		1				1
2010.II.04.074	Positief voor wijziging	37	1 apr 11	1 mei 11	proefdier-deskundige						1
2010.II.04.074	Positief voor wijziging	37	1 apr 11	1 mei 11	proefdier-deskundige						1
2010.II.04.075	Positief met vraag	33	1 sep 11	1 mei 11	21 apr 10	41					
2010.II.04.075	positief reeds gegeven	33	1 sep 11	1 mei 11	16 jun 10						1
2010.II.04.075	positief voor wijziging	33	1 sep 11	1 mei 11	proefdier-deskundige						1
2010.II.04.076	Positief adv. met vragen en opm.	33	1 mei 11	1 mei 11	21 apr 10	39, 33, 14, 24					1
2010.II.04.076	Retour. Reactie onvoldoende.	33	1 mei 11	1 mei 11	15 sep 10	31					1
2010.II.04.076	positief reeds gegeven	33	1 mei 11	1 mei 11	20 okt 10		1				1
2010.II.04.076	positief voor wijziging	33	1 mei 11	1 mei 11	20 okt 10						1
2010.II.04.077	Voorwaardelijk positief	31	1 mei 11	1 mei 11	21 apr 10	4, 33					1
2010.II.04.078	Positief met vragen	31	1 jun 11	1 mei 11	21 apr 10	3, 14, 33, 37	1				1
2010.II.04.078	positief reeds gegeven	31	1 jun 11	1 mei 11	18 aug 10						1
2010.II.04.079	Positief met vragen	36	9 aug 10	1 mei 11	21 apr 10	14, 3					
2010.II.04.079	pos. reeds gegeven met vraag	36	9 aug 10	1 mei 11	16 jun 10	39	1				1
2010.II.04.080	Intentie positief, ambt. mogelijk	33	1 mei 11		21 apr 10	33, 16				1	

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2010.II.04.080	Positief	33	1 mei 11	1 jun 11	ambtelijk afhandelen		1				1
2010.II.04.081	positief met opmerkingen	3	31 dec 10	1 mei 11	21 apr 10	33, 41					1
2010.II.04.081	positief voor wijziging	3	31 dec 10	1 mei 11	11 aug 10						1
2010.II.04.082	Positief met vraag	33	1 mei 11	1 mei 11	21 apr 10						1
2010.II.04.083	Voorw. positief met vragen	8	1 dec 10	1 mei 11	21 apr 10						1
2010.II.04.083	positief reeds gegeven	8	1 dec 10	1 mei 11	21 apr 10		1				1
2010.II.04.084	positief met vraag	31	1 feb 11	1 mei 11	21 apr 10	39					1
2010.II.04.084	positief reeds gegeven	31	1 feb 11	1 mei 11	7 jul 10		1				
2010.II.04.085	intentie C1, pos. adv C2 en C3	37	1 mei 11		21 apr 10	14				1	
2010.II.04.085	positief	37	1 mei 11	1 mei 11	ambtelijke afhandeling						1
2010.II.04.085	positief kleine wijziging	37	1 mei 11	1 mei 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.04.085	positief kleine wijziging	37	1 mei 11	1 mei 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.04.086	Pos C1., intentie pos, ambt. C2.	31	1 mei 12	1 mei 11	21 apr 10	14, 9				1	
2010.II.04.086	Positief	31	1 mei 12	1 mei 11	ambtelijk afhandelen		1				1
2010.II.04.087	Positief	36	5 mei 11	1 mei 11	21 apr 10						1
2010.II.04.088	Positief	36	1 dec 10	1 mei 11	21 apr 10	14					
2010.II.04.088	positief reeds gegeven	36	1 dec 10	1 mei 11	19 mei 10		1				1
2010.II.04.089	positief	3	einde 2014	1 mei 11	21 apr 10						1
2010.II.04.090	Positief	31	1 jul 13	1 mei 11	ambtelijke afh email						1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2010.II.04.090	positief reeds gegeven	31	1 jul 13	1 mei 11	ambtelijke afh email		1				1
2010.II.04.091	Intentie po- sitief, ambt. mogelijk	37	1 mei 11		21 apr 10	39, 14				1	
2010.II.04.091	positief	37	1 mei 11	1 jun 11	ambtelijke afhandeling		1				1
2010.II.04.092	Intentie po- sitief, ambt. mogelijk	37	1 mei 11		21 apr 10	14, 24, 31				1	
2010.II.04.092	Positief	37	1 mei 11	1 jun 11	ambtelijk afhandelen		1				1
2010.II.04.092	positief kleine wijziging	37	1 mei 11	1 jun 11	proefdier- deskundige		1				1
2010.II.05.093	Positief met opmerkingen		12 apr 10	1 jun 11	19 mei 10	39, 3					1
2010.II.05.093	positief reeds gegeven		12 apr 10	1 jun 11	7 jul 10		1				
2010.II.05.094	positief met opmerking	37	1 jun 10	1 jun 11	19 mei 10	41, 8,					1
2010.II.05.095	Positief met opmerkingen	10		1 jun 11	19 mei 10	39, 14, 17					1
2010.II.05.096	Positief	37	1 mei 10	1 jun 11	19 mei 10						1
2010.II.05.096	positief	37	1 jul 11	1 aug 10	7 jul 10						1
2010.II.05.097	Positief met vraag en opmerking.	37	12 mei 10	1 jun 11	19 mei 10	39, 14, 33					
2010.II.05.097	positief reeds gegeven	37	12 mei 10	1 jun 11	16 jun 10		1				1
2010.II.05.097	positief voor wijziging	37	31 dec 10	1 apr 11	16 jun 10						1
2010.II.05.097	positief voor wijziging	37	31 dec 10	1 apr 11	18 aug 10						1
2010.II.05.097	positief voor wijziging	37	31 dec 10	1 apr 11	emailronde dec-leden kamer II						1
2010.II.05.097	positief voor wijziging	37	31 dec 10	1 apr 11	proefdier- deskundige						1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2010.II.05.098	Positief	8	14 jul 10	1 jun 11	19 mei 10						1
2010.II.05.098	positief voor wijziging	8	14 jul 10	1 jun 11	25 aug 10						1
2010.II.05.099	Positief met vraag	36	5 jun 11	1 jun 11	19 mei 10	14	1				1
2010.II.05.099	positief reeds gegeven	36	5 jun 11	1 jun 11	19 mei 10						1
2010.II.05.100	Intentie po- sitief, ambt. mogelijk	1			19 mei 10	14				1	
2010.II.05.100	Positief	1		1 jun 11	ambtelijke afhandeling		1				1
2010.II.05.100	positief voor wijziging	1		1 jun 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.05.101	Positief met vraag en opmerking.	33	1 jun 11	1 jun 11	19 mei 10	14, 16, 20					1
2010.II.05.101	positief reeds gegeven	33	1 jun 11	1 jun 11	19 mei 10		1				1
2010.II.05.102	Positief met vraag en opmerking.	31	1 feb 11	1 jun 11	19 mei 10	39, 14					
2010.II.05.102	Pos. reeds gegeven met opm.	31	1 feb 11	1 jun 11	16 jun 10		1				1
2010.II.05.102	positief reeds gegeven	31	1 feb 11	1 jun 11	7 jul 10		1				1
2010.II.05.102	positief voor wijziging	31	1 feb 11	1 jun 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.05.103	Intentie po- sitief, ambt. mogelijk	31	1 jun 10		19 mei 10	37, 33, 14, 27, 30, 41				1	
2010.II.05.103	Positief	31	1 jun 10	1 jun 11	ambtelijke afhandeling		1				1
2010.II.05.105	Positief	10	1 jun 10	1 jun 10	19 mei 10						1
2010.II.05.105	positief voor wijziging	10	1 jun 10	1 jun 10	proefdier- deskundige						1
2010.II.06.106	Positief	31	1 mei 10	1 jul 11	16 jun 10						1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2010.II.06.107	Positief met vragen	37	1 jun 10	1 jul 11	16 jun 10	37, 14					1
2010.II.06.107	positief voor wijziging	37	1 jun 10	1 jul 11	proefdier-deskundige						1
2010.II.06.107	positief met vraag	37	31 mei 11	1 nov 11	20 okt 10	15					1
2010.II.06.107	positief reeds gegeven	37	31 mei 11	1 nov 11	17 nov 10		1				1
2010.II.06.107	positief voor wijziging	37	31 mei 11		20 okt 10						1
2010.II.06.107	positief voor wijziging	37	31 mei 11		20 okt 10						1
2010.II.06.107	positief voor wijziging	37	31 mei 11		proefdier-deskundige						1
2010.II.06.108	Positief	3	1 nov 07	1 jul 11	16 jun 10						1
2010.II.06.109	Intentie positief, ambt. mogelijk	31	1 jul 10		16 jun 10	7, 24, 30				1	
2010.II.06.109	positief	31	1 jul 10	1 aug 11	ambtelijke afhandeling						1
2010.II.06.110	Intentie positief, ambt. mogelijk	37	1 jun 10		16 jun 10	14, 39, 31				1	
2010.II.06.110	Positief met voorwaarde	37	1 jun 10	1 aug 11	amtelijke afhandeling						1
2010.II.06.111	Intentie positief, ambt. mogelijk	37	1 jun 10		16 jun 10	14, 39, 31, 33	1			1	
2010.II.06.111	Positief	37	1 jun 10	1 aug 11	ambtelijke afhandeling						1
2010.II.06.111	Positief	37	1 jun 10	1 aug 11	proefdier-deskundige						1
2010.II.06.111	positief	37	1 jun 10	1 dec 10	17 nov 10						1
2010.II.06.112	Positief met opmerking	8	1 mei 10	1 jul 11	16 jun 10	33					1
2010.II.06.113	Intentie positief, ambt. mogelijk	33	1 jan 14		16 jun 10	3, 14,	1			1	

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2010.II.06.113	positief	33	1 jan 14	1 sep 11	ambtelijke afhandeling						1
2010.II.06.113	positief	33	1 jan 14	1 sep 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.06.113	positief voor wijziging	33	1 jan 14	1 sep 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.06.114 - VERVALLEN		33	1 aug 10		16 jun 10			1			
2010.II.06.115	Positief met opmerking en vraag	37	1 aug 09	1 jul 11	16 jun 10	3, 4	1				1
2010.II.06.115	positief voor wijziging	37	1 aug 09	1 jul 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.06.115	Positief reeds gegeven	37	1 aug 09	1 jul 11	15 sep 10						1
2010.II.06.115	positief voor wijziging	37	1 aug 09	1 jul 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.06.116	Positief met opmerkingen	37	1 jun 10	1 jul 11	16 jun 10	7, 14, 33, 18					1
2010.II.06.116	positief voor wijziging	37	1 jun 10	1 jul 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.07.117	positief	37	1 jul 10	1 aug 11	7 jul 10						1
2010.II.07.117	positief voor wijziging	37	1 jul 10	1 aug 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.07.119	positief	26	1 aug 10	1 aug 11	7 jul 10						1
2010.II.07.120	Intentie po- sitief, ambt. mogelijk	3	1 aug 10		7 jul 10	14, 3, 31				1	
2010.II.07.120	Positief	3	1 aug 10	1 aug 11	ambtelijke afhandeling		1				1
2010.II.07.120	Positief met vraag	3	1 aug 11	1 aug 11	15 sep 10						1
2010.II.07.120	positief reeds gegeven	3	1 aug 11	1 aug 11	20 okt 10		1				1
2010.II.07.121	niet in behandeling, gesprek	37	1 jun 11		7 jul 10						

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2010.II.07.121	positief, uit- nodiging voor gesprek	37	1 jun 11	1 sep 11	7 jul 10						1
2010.II.07.121	positief, uit- nodiging voor gesprek	37	1 jun 11	1 sep 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.07.121	positief	37	1 jun 11	1 dec 11	17 nov 10						1
2010.II.07.121	positief voor wijziging	37	1 jun 11	1 dec 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.07.122	positief	37	1 feb 11	1 aug 11	7 jul 10						1
2010.II.07.123	positief met vraag	36	5 weken na aanvang	1 aug 11	7 jul 10	39					1
2010.II.07.123	positief kleine wijziging	36	5 weken na aanvang	1 aug 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.07.124	Intentie po- sitief, ambt. mogelijk	31	1 sep 11		7 jul 10	15, 3				1	
2010.II.07.124	Positief	31	1 sep 11	1 aug 11	ambtelijke afhandeling		1				1
2010.II.07.124	positief voor wijziging	31	1 sep 11	1 aug 11	proefdier- deskundige		1				1
2010.II.07.124	positief voor wijziging	31	1 sep 11	1 aug 11	proefdier- deskundige		1				1
2010.II.07.125	positief	33	7 jul 11	1 aug 11	7 jul 10						1
2010.II.07.126	positief	31	1 aug 11	1 aug 11	7 jul 10						1
2010.II.07.127	positief met opmerking	5	1 aug 10	1 aug 11	7 jul 10	33					1
2010.II.07.128	positief met opmerking	10	1 aug 10	1 aug 11	7 jul 10	37					1
2010.II.07.129	aangehou- den	33	1 aug 10		7 jul 10	9, 39, 14			1		
2010.II.07.129	positief	33	1 aug 10	1 sep 11	18 aug 10						1
2010.II.07.130	positief met vragen	31	1 aug 10	1 aug 11	7 jul 10	14, 3	1				1
2010.II.07.130	positief reeds gegeven	31	1 aug 10	1 aug 11	18 aug 10						1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2010.II.07.131	Intentie po- sitief, ambt. mogelijk	31	1 aug 10		7 jul 10	14, 15	1			1	
2010.II.07.131	positief	31	1 aug 10	1 aug 11	ambtelijke afhandeling						1
2010.II.07.131	positief kleine wijziging	31	1 aug 10	1 aug 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.07.131	positief kleine wijziging	31	1 aug 10	1 aug 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.08.132	positief met opmerkingen	33	1 jul 11	1 sep 11	18 aug 10	24, 26, 28					1
2010.II.08.132	Positief reeds gegeven	33	1 jul 11	1 sep 11	15 sep 10		1				1
2010.II.08.133	Positief met vraag en opmerking.	1	1 sep 10	1 sep 11	18 aug 10	41, 33					1
2010.II.08.133	positief voor wijziging	1	1 sep 10	1 sep 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.08.133C	Positief			23 jun 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.08.134	positief	33	1 sep 10	1 sep 11	18 aug 10						1
2010.II.08.134	positief voor wijziging	33	1 sep 10	1 sep 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.08.135 -VERVALLEN		33	1 apr 11		18 aug 10						
2010.II.08.136	Positief met vragen en opm.	5	1 nov 11	1 sep 11	18 aug 10	3, 37, 16, 33, 18					1
2010.II.08.136	Positief	5	1 nov 11	1 nov 11	18 aug 10		1				1
2010.II.08.137	Aanhouden, ambt. mo- gelijk	37	31 aug 10		18 aug 10	31, 33			1		
2010.II.08.137	positief uitvoeren 1 experiment	37	31 aug 10	1 okt 11	ambtelijke afhandeling		1				1
2010.II.08.138	positief	33	1 aug 11	1 sep 11	18 aug 10						1
2010.II.08.139	Intentie po- sitief, ambt. mogelijk	31	1 okt 11		18 aug 10	7, 21, 31, 33, 4				1	

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2010.II.08.140	beperkt po- sitief vragen en opm.	29	1 aug 11	1 sep 11	18 aug 10	3, 24, 4, 15					1
2010.II.08.140	nu positief 2 extra ratten	29	1 aug 11	1 sep 11	15 sep 10		1				1
2010.II.08.140	positief voor wijziging	29	1 aug 11	1 sep 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.08.141	aangehou- den	12	1 apr 11		18 aug 10	10, 7, 39, 16, 24/26, 31, 1, 33			1		
2010.II.08.141	positief	12	1 apr 11	1 nov 11	20 okt 10						1
2010.II.08.142	intentie negatief	37	1 sep 11		18 aug 10	9, 8		1			
2010.II.08.142	positief met opmerking	37	1 sep 11	1 nov 11	20 okt 10	37					1
2010.II.08.143	positief met vraag en opm.	33	1 sep 11	1 sep 11	18 aug 10	39, 9, 31, 16					1
2010.II.08.143	Retour, reactie onvol- doende	33	1 sep 11	1 sep 11	15 sep 10	31					1
2010.II.08.143	Positief	33	1 sep 11	1 sep 11	afgehandeld per email		1				1
2010.II.08.143	positief kleine wijziging	33	1 sep 11	1 sep 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.08.143	positief kleine wijziging	33	1 sep 11	1 sep 11	8 dec 10						
2010.II.08.144	positief met opmerking	31	1 jan 11	1 sep 11	18 aug 10						1
2010.II.08.145	positief	31	1 sep 11	1 sep 11	18 aug 10						1
2010.II.08.145	positief voor wijziging	31	1 sep 11	1 sep 11	proefdier- deskundige						1
2010.II.08.145	Positief voor wijziging	31	1 sep 11	1 sep 11	ambtelijke afhandeling + 19 januari 2011						1
2010.II.08.146	Intentie posi- tief, ambt.	31	16 aug 14		18 aug 10	14				1	

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2010.II.08.146	positief	31	16 aug 14	1 okt 11	ambtelijke afhandeling		1				1
2010.II.08.147	Intentie po- sitief, ambt. Mogelijk	33	10 jul 11		18 aug 10	3, 15				1	
2010.II.08.147	positief	33	10 jul 11	1 okt 11	ambtelijk afhandelen		1				1
2010.II.08.148	Intentie po- sitief, ambt. mogelijk	31	20 aug 13		18 aug 10	27, 31, 18, 1				1	
2010.II.08.148	positief	31	20 aug 13	1 nov 11	ambtelijk afgehandeld						1
2010.II.08.149	positief met opmerking	31	1 sep 11	1 sep 11	18 aug 10	33					1
2010.II.08.150	positief		1 sep 11	1 sep 11	18 aug 10						1
2010.II.08.151	Intentie po- sitief, ambt. mogelijk	33	1 sep 11		18 aug 10	24/26, 18, 14	1			1	
2010.II.08.151	positief	33	1 sep 11	1 sep 11	ambtelijk afhandelen						1
2010.II.08.152	Intentie po- sitief, ambt. mogelijk	31	1 sep 11		18 aug 10	31, 15, 33, 3				1	
2010.II.08.152	positief	31	1 sep 11	1 okt 11	ambtelijke afhandeling		1				1
2010.II.08.153	positief met vragen	37	1 okt 11	1 sep 11	18 aug 10	16, 18, 31					1
2010.II.08.153	positief reeds gegeven	37	1 okt 11	1 sep 11	20 okt 10		1				1
2010.II.08.154	Intentie po- sitief, ambt. mogelijk	37	1 sep 10		18 aug 10	8, 24, 41				1	
2010.II.08.154	positief	37	1 sep 10	1 okt 11	ambtelijke afhandeling						1
2010.II.08.155	positief met opmerking	37	30 sep 11	1 sep 11	25 aug 10	39					1
2010.II.08.155	Positief	37	30 sep 11	1 sep 11	17 nov 10		1				1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Voldaan	Ingetrokken/ negatief	Aanhouden	Intentie	Positief
2010.II.09.156	Intentie positief, ambt. mogelijk	33	1 okt 11		15 sep 10	39, 31, 17, 33, 14				1	
2010.II.09.156	positief	33	1 okt 11	1 okt 11	ambtelijk afgehandeld		1				1
2010.II.09.157	positief met vraag	31	31 aug 11	1 okt 11	15 sep 10	37					1
2010.II.09.158	positief	34	31 okt 11	1 okt 11	15 sep 10						1
2010.II.09.159	positief met vraag en opmerking	33	1 mei 11	1 okt 11	15 sep 10	33, 4					1
2010.II.09.160	positief met opmerkingen	31	1 okt 11	1 okt 11	15 sep 10	3					1
2010.II.09.160	positief kleine wijziging	31	1 okt 11	1 okt 11	proefdierdeskundige						1
2010.II.09.161	positief met opmerking	36	1 jun 11	1 okt 11	15 sep 10	3					1
2010.II.09.162	positief	13	42 dagen na 1 okt 11 opzet		15 sep 10						1
2010.II.09.163	positief met opmerking	37	1 okt 11	1 okt 11	15 sep 10	3					1
2010.II.09.164	positief met vragen	37	31 okt 11	1 okt 11	15 sep 10	39					1
2010.II.09.164	Positief	37	31 okt 11	1 okt 11	17 nov 10		1				1
2010.II.09.165	aangehouden	37	31 okt 11		15 sep 10	41, 27, 9, 15, 33			1		
2010.II.09.165	voorwaardelijk positief	37	31 okt 11	1 nov 11	20 okt 10						1
2010.II.09.165	positief reeds gegeven	37	31 okt 11	1 nov 11	17 nov 10		1				1
2010.II.09.166	aangehouden	33	1 feb 11		15 sep 10	14, 39			1		
2010.II.09.166	positief	33	1 feb 11	1 nov 11	20 okt 10						1
2010.II.10.167	positief	33	1 okt 11	1 nov 11	20 okt 10						1
2010.II.10.168	positief met vragen	31	20 okt 11	1 nov 11	20 okt 10	15					1
2010.II.10.168	positief reeds gegeven	31	20 okt 11	1 nov 11	17 nov 10		1				1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Voldaan	Ingetrokken/ negatief	Aanhouden	Intentie	Positief
2010.II.10.168	positief voor wijziging	31	20 okt 11	1 nov 11	proefdier-deskundige						1
2010.II.10.169	positief met vraag en opm.	33	20 okt 11	1 nov 11	20 okt 10	33					1
2010.II.10.169	positief reeds gegeven	33	20 okt 11	1 nov 11	17 nov 10		1				1
2010.II.10.170	aangehouden	29	1 nov 11		20 okt 10	33, 8, 37			1		
2010.II.10.170	continuering aangehouden	29	1 nov 11		17 nov 10				1		
2010.II.10.171	positief	31	1 okt 11	1 nov 11	20 okt 10	18					1
2010.II.10.172	Intentie positief, ambt. mogelijk	33	1 okt 11		20 okt 10	14				1	
2010.II.10.172	positief	33	1 okt 11	1 nov 10	ambtelijk afgehandeld		1				1
2010.II.10.173	positief met vraag en opmerking	31	1 jan 12	1 nov 11	20 okt 10	3, 33					1
2010.II.10.173	positief reeds gegeven	31	1 jan 12	1 nov 11	19 jan 11		1				1
2010.II.10.174	Intentie positief, ambt. mogelijk	37	1 mrt 11		20 okt 10	14					1
2010.II.10.174	cont. intentie positief	37	1 mrt 11		20 okt 10	14					
2010.II.10.174	positief	37	1 mrt 11	1 dec 11	ambtelijk afgehandeld		1				1
2010.II.10.175	Intentie positief, ambt. mogelijk	31	20 okt 11		20 okt 10	28, 37				1	
2010.II.10.175	Positief met opmerking	31	20 okt 11	1 dec 11	ambtelijk afgehandeld		1				1
2010.II.10.176	positief	31	1 nov 11	1 nov 11	20 okt 10						1
2010.II.10.177	aangehouden	37	31 dec 10		20 okt 10	14, 31, 18			1		

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2010.II.10.177	positief met opm. en voorwaarde	37	31 dec 10	1 dec 11	17 nov 10	18, 4			1		1
2010.II.10.178	positief met opmerking	37	1 dec 10	1 nov 11	20 okt 10	41					1
2010.II.10.179	Intentie po- sitief, ambt. mogelijk	37	1 nov 11		20 okt 10	14, 31				1	
2010.II.10.179	positief	37	1 nov 11	1 dec 10	ambtelijk afgehandeld		1				1
2010.II.10.180	positief C1,C2 en C3	37	1 nov 11	1 nov 11	20 okt 10						1
2010.II.10.180	Positief voor deel C4	37	1 nov 11	1 nov 11	8 dec 10						1
2010.II.10.181	positief met opmerking	33	1 nov 11	1 nov 11	20 okt 10	31					1
2010.II.10.182	voorwaarde- lijk positief	33	1 jan 13	1 nov 11	20 okt 10	37					1
2010.II.11.183	positief met voorwaarde	29	1 dec 11	1 dec 13	17 nov 10	37					1
2010.II.11.184	positief met opmerking	37	1 okt 11	1 dec 11	17 nov 10	41					1
2010.II.11.185	positief	37	1 dec 11	1 dec 11	17 nov 10						1
2010.II.11.186	positief	8	1 mei 11	1 dec 11	17 nov 10						1
2010.II.11.187	Intentie po- sitief, ambt. mogelijk	37	31 okt 11		17 nov 10	14				1	
2010.II.11.187	positief	37	31 okt 11	1 jan 12	ambtelijk afgehandeld		1				1
2010.II.11.188	positief met opmerking	37	1 dec 11	1 dec 11	17 nov 10	14					1
2010.II.11.188	positief	37	1 dec 11	1 dec 11	19 jan 11		1				1
2010.II.11.189	aangehou- den	37	1 dec 11		17 nov 10	9			1		
2010.II.11.189	continuering aanhouden	37	1 dec 11		8 dec 10				1		
2010.II.11.190	positief met vraag	37	30 nov 11	1 dec 11	17 nov 10	14					1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Voldaan	Ingetrokken/ negatief	Aanhouden	Intentie	Positief
2010.II.11.191	Intentie positief, ambt. mogelijk	29	1 jun 11		17 nov 10	27, 9				1	
2010.II.11.191	voorwaardelijk positief	29	1 jun 11	1 jan 12	ambtelijk afgehandeld		1				1
2010.II.11.192	positief met opmerking	?	1 dec 11	1 dec 11	17 nov 10						1
2010.II.11.193	Intentie positief, ambt. mogelijk	3	1 dec 11		17 nov 10	14				1	
2010.II.11.193	positief	3	1 dec 11	1 jan 12	abmtelijk afgehandeld		1				1
2010.II.11.194	Intentie positief, ambt. mogelijk	3	1 dec 11		17 nov 10	9				1	
2010.II.11.195	positief	37	1 dec 11	1 dec 11	17 nov 10						1
2010.II.11.195	positief	37	1 dec 11	1 dec 11	19 jan 11		1				1
2010.II.11.196	Intentie positief, ambt. mogelijk	36	1 mrt 11		17 nov 10	9				1	
2010.II.11.196	positief	36	1 mrt 11	1 jan 12	ambtelijk afgehandeld						1
2010.II.11.197	Intentie positief, ambt. mogelijk	29	1 mei 11		17 nov 10	27				1	
2010.II.11.197	positief	29	1 mei 11	1 jan 12	17 nov 10		1				1
2010.II.11.197	positief voor wijziging	29	1 mei 11	1 jan 12	17 nov 10						1
2010.II.11.198	positief	29	1 mrt 11	1 dec 11	17 nov 10						1
2010.II.11.199	Intentie positief, ambt. mogelijk	37	1 dec 11		17 nov 10	9				1	
2010.II.11.199	positief	37	1 dec 11	1 jan 12	ambtelijk afgehandeld						1
2010.II.11.200	Intentie positief, ambt. mogelijk	33	1 dec 11		17 nov 10	39, 33, 14				1	
2010.II.11.200	positief	33	1 dec 11	1 jan 12	ambtelijk afgehandeld		1				1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2010.II.11.201	positief met vraag	31	1 nov 11		17 nov 10	33					1
2010.II.11.202	positief C1 en C2, inten- tie C3	31	1 jan 11	1 jan 12	8 dec 10	15					1
2010.II.11.202	positief C3	31	1 jan 11	1 jan 12	ambtelijk afgehandeld		1				1
2010.II.11.203	positief met opmerking	29	1 aug 12	1 jan 12	8 dec 10	39					1
2010.II.11.204	positief met opmerking	37	1 jan 12	1 jan 12	8 dec 10	39					1
2010.II.11.204	positief	37	1 jan 12	1 jan 12	8 dec 10	39	1				1
2010.II.11.205	Intentie pos- itief, ambt. mogelijk	33	1 mrt 11		8 dec 10	15, 7				1	
2010.II.11.206	Intentie pos- itief, ambt. mogelijk	31	1 jan 11		8 dec 10	9, 15, 14				1	
2010.II.11.206	positief	31	1 jan 11	1 jan 12	ambtelijk afgehandeld		1				1
2010.II.11.207	positief met opmerking	37	1 jan 12	1 jan 12	8 dec 10						1
2010.II.11.208	positief			1 jan 12	8 dec 10						1
2010.II.12.209	aangehou- den, ambt. mogelijk	10	1 jun 11		8 dec 10	9			1		
2010.II.12.210	positief met opmerkingen	31	1 jan 14	1 jan 12	8 dec 10	3, 33, 4					1
2010.II.12.210	positief reeds gegeven	31	1 jan 14	1 jan 12	8 dec 10		1				1
2010.II.12.211	Intentie pos- itief, ambt. mogelijk	37	1 jan 12		8 dec 10	39, 15				1	
2010.II.12.212	positief	37	1 jan 11	1 jan 12	8 dec 10						1
2010.II.12.213	Intentie pos- itief, ambt. mogelijk	37	1 jan 12		18 jan 00					1	
2010.II.12.214	positief met opmerking	37	1 jan 12	1 jan 12	8 dec 10						1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2010.II.12.215	positief met opmerking	37	1 jan 12	1 jan 12	8 dec 10						1
2010.II.12.216	positief met opmerking	37	1 jan 12	1 jan 12	8 dec 10						1
2010.II.12.217	positief met opmerkingen	37	1 jan 12	1 jan 12	8 dec 10	33, 18					1
2010.II.12.218	positief met opmerking	29	1 mrt 15	1 jan 12	8 dec 10	4					1
2010.II.12.219	positief			1 nov 11	16 dec 10						1
2010.II.12.220	positief			1 jan 12	21 dec 10						1

Kamer III

Anesthesie, Endocrinologie & Voortplanting, Epidemiologie, Experimentele oncologie, GDL- bedrijfsvoering, Heelkunde, Orthopedie, IRAS, Voeding, Onderwijsaanvragen Diergeneeskunde

* Uitleg codes voorwaarden, vragen en opmerkingen etc. gesteld door de DEC aan onderzoeker

1	Verantwoordelijk onderzoeker
2	Andere regelgeving
3	Bevoegdheid/deskundigheid
4	Toezicht tijdens experiment
7	Doel onderzoek/vraagstelling
8	Belang onderzoek
9	Wetenschappelijke beoordeling
10	Ethische afweging
14	Proefopzet
15	Biotechnische handelingen
16	Anesthesie/analgesie
17	Euthanasie
18	Humane eindpunten
19	Eerst pilot uitvoeren
20	Looptijd
21	Fasering
22	Verlenging looptijd
24	Vermindering
25	Vervanging
26	Verfijning
27	Diersoort
28	Herkomst dieren
29	Schatting omvang fokoverschot
30	Bestemming overtollige dieren/hergebruik
31	Onderbouwing aantal dieren
33	Inschatting ongerief
34	Aangetast fenotype
37	(Tussentijdse) rapportage
38	Huisvesting
39	Lekensamenvattig
40	Samenwerking met derden
41	Administratief probleem
42	Opvragen pre-advies

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2007.III.01.001/ vervolg1	positief voor wijziging	33	1 feb 10	1 mei 10	proefdier- deskundige						1
2007.III.01.013/ vervolg3	positief reeds gegeven	33	1 feb 12	1 feb 12	26 mei 10						
2007.III.02.018	positief voor wijziging	5	1 apr 10		proefdier- deskundige						1
2007.III.02.018	Intentie posi- tief, ambt.	5	1 apr 10		27 jan 10	31, 14				1	
2007.III.02.018	positief met opmerking	5	1 apr 10	1 apr 11	ambtelijke afhandeling	14					1
2007.III.02.018	positief voor wijziging	5	1 apr 10	1 apr 11	proefdier- deskundige						1
2007.III.02.018	positief voor wijziging	5	1 apr 10	1 apr 11	proefdier- deskundige						1
2007.III.02.018	aangehou- den wijziging	5	1 apr 10	1 apr 11	25 aug 10				1		
2007.III.02.018	positief voor wijziging	5	1 apr 10	1 apr 11	proefdier- deskundige						1
2007.III.02.021/ vervolg9	positief kleine wijziging	36	1 jun 09	1 jun 10	27 okt 10						1
2007.III.02.029	positief, amb- telijk afh			1 aug 09	ambtelijk secretariaat						1
2007.III.02.029	positief voor wijziging			1 aug 09	proefdier- deskundige						1
2007.III.02.029	positief voor wijziging			1 aug 09	25 aug 10						1
2007.III.02.030	positief voor wijziging	30		1 mei 11	proefdier- deskundige						1
2007.III.02.036	Aangehou- den	36	1 feb 10	1 feb 10	27 jan 10	14, 31,			1		
2007.III.02.036	Continue- ring aanh., gesprek	36	1 feb 10	1 feb 10	25 aug 10			1	1		
2007.III.03.040/ vervolg2	positief voor wijziging	30	1 apr 10	1 mrt 10	proefdier- deskundige						1
2007.III.03.045	positief kleine wijziging	29	1 apr 10	28 mrt 07	Proefdier- deskundige						

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2007.III.03.049	continuering positief	29	1 aug 11	1 sep 11	25 aug 10						1
2007.III.03.052	continuering positief	29	Doorlopend	1 jan 12	27 jan 10						1
2007.III.03.052	positief kleine wijziging	29	Doorlopend	1 jan 12	24 nov 10						1
2007.III.03.053	positief	29	1 aug 11	1 sep 13	25 aug 10						1
2007.III.04.065	positief kleine wijziging	29	1 mei 10	1 mei 10	proefdier- deskundige						1
2007.III.05.073	positief met opmerkingen	37	1 jul 06	1 jun 11	26 mei 10	3					1
2007. III.06.081A	positief met vragen	30	31 februari 2011	1 mrt 11	24 feb 10	41, 14,					1
2007. III.06.081B	Aangehou- den	30	31 februari 2011		24 feb 10	14, 41,			1		
2007. III.06.081B	positief met opmerking	30	31 februari 2011	1 apr 11	24 mrt 10	39, 21	1				1
2007. III.06.081B	positief voor wijziging	30	31 februari 2011	1 apr 11	15 dec 10						1
2007.III.07.100	positief voor wijziging	29	doorlopend	1 okt 10	proefdier- deskundige						1
2007.III.07.100	continuering positief	29	doorlopend	1 sep 11	22 sep 10						1
2007.III.07.100	continuering positief	29	doorlopend	1 sep 11	24 nov 10						1
2007.III.07.100	positief kleine wijziging	29	doorlopend	1 sep 11	proefdier- deskundige						1
2007.III.08.114/ vervolg1	positief voor wijziging	29	31 jan 10	1 aug 11	proefdier- deskundige						1
2007.III.08.114/ vervolg1	continuering positief met opm.	29	Doorlopend	1 aug 11	22 sep 10						1
2007.III.09.115	positief met opmerking	5	1 dec 11	1 nov 11	27 okt 10	18					1
2007.III.09.117/ v1	positief voor wijziging	33	1 okt 09	1 sep 10	proefdier- deskundige						1
2007.III.09.123/ vervolg1	positief met opmerking	33	1 apr 11	1 apr 11	24 mrt 10	39					1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2007.III.09.123/ vervolg1	positief reeds gegeven	33	1 apr 11	1 apr 11	26 mei 10		1				1
2007.III.10.133/ vervolg1	positief	30	1 dec 07	1 jun 11	26 mei 10						1
2007.III.10.133/ vervolg2	positief	30	1 dec 07	1 jun 11	26 mei 10						1
2007.III.10.133/ vervolg2	positief voor wijziging	30	1 dec 07	1 jun 11	proefdier- deskundige						1
2007.III.11.144/ vervolg2	positief voor wijziging		1 mrt 10	1 jun 10	proefdier- deskundige						1
2007.III.11.144/ vervolg3	Intentie posi- tief, ambt.		1 mrt 10		24 mrt 10	31, 3				1	
2007.III.11.144/ vervolg3	positief		1 mrt 10	1 mei 11	ambtelijke afhandeling						1
2008.III.01.006	positief voor wijziging	30	1 feb 11	1 feb 11	proefdier- deskundige						1
2008.III.01.009	positief		doorlopend	1 mrt 11	24 feb 10						1
2008.III.01.012/ vervolg1	positief voor wijziging	29	1 jun 10	1 jun 10	proefdier- deskundige						1
2008.III.01.012/ vervolg1	positief voor wijziging	29	1 jun 10	1 aug 10	proefdier- deskundige						1
2008.III.02.013/ vervolg1	positief voor wijziging	33	1 mrt 10	1 aug 10	proefdier- deskundige						1
2008.III.02.017	geen	14	1 dec 12	1 jan 10	27 jan 10			1			
2008.III.02.017	Niet in behandeling genomen	14	1 dec 12	1 jan 10	24 feb 10		1				
2008.III.02.018	positief voor wijziging		1 feb 10		proefdier- deskundige						1
2008.III.04.031	continuering positief vraag	29	onbekend	1 mei 11	22 sep 10						1
2008.III.02.018/ vervolg1	positief voor wijziging		1 mrt 10		proefdier- deskundige						1
2008.III.05.043	continuering positief		1 jul 09	1 aug 09	23 jul 08						
2008.III.05.043	positief voor wijziging			1 aug 10	proefdier- deskundige						1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2008.III.05.046/ vervolg2	positief voor wijziging	3	31 mei 10	1 sep 10	proefdier- deskundige						1
2008.III.05.046/ vervolg2	positief voor wijziging	3	31 mei 10	1 sep 10	proefdier- deskundige						1
2008.III.05.046/ vervolg2	positief voor wijziging	3	31 mei 10	1 sep 10	proefdier- deskundige						1
2008.III.05.050	positief voor wijziging	10	1 jul 09	1 aug 09	proefdier- deskundige						1
2008.III.07.061	positief voor wijziging	29	30 jun 05	1 aug 11	proefdier- deskundige						1
2008.III.07.061	positief voor wijziging	29	30 jun 05	1 okt 10	proefdier- deskundige						1
2008.III.07.061	negatief kleine wijzi- ging	29	30 jun 05	1 aug 11	proefdier- deskundige			1			
2008.III.07.061	positief voor wijziging	29		1 okt 11	proefdier- deskundige						1
2008.III.07.061	continuering positief	29	Doorlopend	1 aug 11	22 sep 10						1
2008.III.08.074	continuering positief met vraag		1 sep 09	1 sep 11	25 aug 10						1
2008.III.08.074	positief voor wijziging		1 sep 09	1 sep 11	8 dec 10						1
2008.III.08.087	positief	33	1 sep 10	1 dec 10	27 okt 10						1
2008.III.08.089	positief voor wijziging	3	1 jun 10	1 jun 10	proefdier- deskundige						1
2008.III.08.091	positief voor wijziging	29	1 sep 09	1 aug 11	proefdier- deskundige						1
2008.III.08.091	continuering positief	29	Doorlopend	1 aug 11	22 sep 10						1
2008.III.08.091	continuering positief	29	Doorlopend	1 aug 11	24 nov 10		1				1
2008.III.09.096	continuering positief	29	onbekend	1 okt 11	22 sep 10						1
2008.III.10.104	positief reeds gegeven	29		1 nov 11	24 feb 10		1				1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2008.III.10.104	continuering positief	29		1 nov 11	27 okt 10						1
2008.III.10.104	continuering positief	29		1 nov 11	24 nov 10		1				1
2008.III.10.106	positief met opmerkingen	36	1 mrt 12	1 feb 11	27 jan 10	33, 42	1				1
2008.III.10.106	positief reeds gegeven	36	1 mrt 12	1 feb 11	25 aug 10						1
2008.III.11.109	positief	33	1 feb 11	1 feb 11	27 jan 10						1
2008.III.11.110	positief voor wijziging	5	1 dec 09	1 apr 10	proefdier- deskundige						1
2008.III.11.111	positief met opmerking	37	1 jan 11	1 nov 11	27 okt 10						1
2008.III.11.114	positief	30	1 dec 11	1 jan 12	15 dec 10						1
2008.III.12.116/ vervolg1	positief kleine wijziging	33	1 jun 10	1 sep 10	proefdier- deskundige						1
2009.III.01.002	positief	37	1 okt 10	1 apr 11	24 mrt 10						1
2009.III.01.002	positief voor wijziging	37	1 okt 10	1 apr 11	proefdier- deskundige						1
2009.III.01.002	positief voor wijziging	37	1 okt 10	1 apr 11	proefdier- deskundige						1
2009.III.01.004	positief kleine wijziging	3	15 mrt 09	1 mrt 10	proefdier- deskundige						1
2009.III.01.004	positief kleine wijziging	3	15 mrt 09	1 jun 10	proefdier- deskundige						1
2009.III.01.004	positief kleine wijziging	3	15 mrt 09	1 dec 10	proefdier- deskundige						1
2009.III.01.004	positief kleine wijziging	3	15 mrt 09	1 dec 10	proefdier- deskundige						1
2009.III.01.009	positief voor wijziging	33	1 jan 13	1 nov 10	proefdier- deskundige						1
2009.III.02.014	positief kleine wijziging	10	1 apr 10	1 mrt 10	proefdier- deskundige						1
2009.III.02.016	positief	33	1 jul 10	1 mrt 11	24 feb 10						1
2009.III.02.018	Aangehou- den	37	1 mei 11		28 apr 10				1		

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2009.III.02.018	Positief voor deel C4	37	1 mei 11	1 jun 11	27 mei 10						1
2009.III.02.018	Deel C1 t/m C3 aange- houden	37	1 mei 11		27 mei 10				1		
2009.III.02.018	positief C1 en C2 (C3 vervallen)	37	1 mei 11	1 jun 11	ambtelijke afhandeling						1
2009.III.02.018	positief voor wijziging	37	1 mei 11	1 jun 11	proefdier- deskundige						1
2009.III.03.020	positief kleine wijziging	3	1 apr 13		14 jul 10						1
2009.III.03.023	positief kleine wijziging	33	1 apr 10		27 okt 10						1
2009.III.03.029	positief wijzi- ging	31	1 dec 09		proefdier- deskundige						1
2009.III.03.029	positief wijzi- ging	31	1 dec 09		proefdier- deskundige						1
2009.III.05.034	positief	30	1 apr 14	1 mrt 11	24 feb 10						1
2009.III.05.034	positief wijzi- ging	30	1 apr 14	1 mrt 11	proefdier- deskundige						1
2009.III.05.034	positief voor wijziging	30	1 apr 14	1 mrt 11	23 jun 10						1
2009.III.05.034	positief voor wijziging	30	1 apr 14	1 mrt 11	14 jul 10						
2009.III.05.034	positief kleine wijziging	30	1 apr 14	1 mrt 11	22 sep 10						1
2009.III.05.037	Intentie posi- tief, ambt.	33	1 aug 10		26 mei 10	37, 8, 14				1	
2009.III.05.037	Positief	33	1 aug 10	1 jun 11	ambtelijke afhandeling						1
2009.III.05.038	positief voor wijziging	5	1 apr 10	1 nov 10	proefdier- deskundige						1
2009.III.05.039	positief voor wijziging	37	1 feb 11	1 jun 10	28 apr 10						
2009.III.05.039	positief voor wijziging	37	1 feb 11	1 mrt 11	28 apr 10						

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2009.III.05.041	positief voor wijziging		1 aug 10	1 dec 10	23 jun 10						1
2009.III.05.043	overname KNAW			1 jan 11	ambtelijke afhandeling						1
2009.III.06.047	positief kleine wijziging	30	1 jul 14	1 jul 11	14 jul 10						1
2009.III.06.047	intentie posi- tief, ambt	30	1 jul 14		24 nov 10	33, 31				1	
2009.III.06.047	positief	30	1 jul 14	1 jan 11	24 nov 10		1				1
2009.III.06.048	positief kleine wijziging	36	1 sep 10	1 dec 10	14 apr 10						1
2009.III.06.050	positief kleine wijziging	26	1 sep 10	1 jul 11	14 jul 10						1
2009.III.07.054	positief reeds gegeven	36	1 aug 10	1 aug 10	27 jan 10		1				
2009.III.07.055	positief voor wijziging	5		1 aug 10	proefdier- deskundige						1
2009.III.07.055	positief voor wijziging	5		1 feb 11	23 jun 10						1
2009.III.07.057	Aangehou- den	29	1 sep 10		27 jan 10				1		
2009.III.07.057	Positief met voorwaarde	29	1 sep 10	1 jul 11	23 jun 10	4					1
2009.III.07.057	positief reeds gegeven	29	1 sep 10	1 jul 11	23 jun 10		1				1
2009.III.07.062	positief			1 apr 11	24 mrt 10						1
2009.III.07.062				1 apr 11	28 apr 10						
2009.III.07.062	positief kleine wijziging	29		1 apr 11	proefdier- deskundige						1
2009.III.07.062	positief kleine wijziging	29		1 apr 11	proefdier- deskundige						1
2009.III.07.062	positief kleine wijziging	29		1 apr 11	proefdier- deskundige						1
2009.III.07.062	positief met opmerking	29	23 jun 10	1 apr 11	28 apr 10						1
2009.III.07.062	continuering positief	29	1 okt 10	1 sep 11	14 jul 10	37, 8					1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2009.III.07.062	positief reeds gegeven	29	1 okt 10	1 sep 11	27 okt 10						1
2009.III.07.062	positief voor wijziging	29	1 okt 10	1 sep 11	proefdier- deskundige						1
2009.III.08.065	positief voor wijziging	33	20 sep 09	1 sep 11	25 aug 10						1
2009.III.08.067	positief		1 okt 11	1 sep 10	22 sep 10						1
2009.III.08.066	positief voor wijziging	33	20 sep 09	1 sep 11	25 aug 10						1
2009.III.08.069	positief kleine wijziging	30	1 sep 09	1 jan 11	proefdier- deskundige						1
2009.III.08.071	positief voor wijziging	33	1 okt 10	1 sep 10	23 jun 10						1
2009.III.08.072	positief voor wijziging	12	1 sep 09	1 dec 10	proefdier- deskundige						1
2009.III.08.073	positief voor wijziging	33	1 sep 09	1 sep 10	proefdier- deskundige						1
2009.III.08.073	positief voor wijziging	33	1 sep 09	1 nov 10	proefdier- deskundige						1
2009.III.08.074	Dankzegging terugrappor- tage	33	1 okt 09	1 sep 10	24 feb 10		1				
2009.III.08.074	positief voor wijziging	33	1 okt 09	1 sep 10	proefdier- deskundige						1
2009.III.08.074	Int. positief, ambt.	33	1 jan 11		23 jun 10					1	
2009.III.08.074	positief met opmerkingen	33	1 jan 11	1 sep 11	ambtelijke afhandeling	40, 14, 39					1
2009.III.08.074	Retour, reactie onvol- doende	33	1 jan 11	1 sep 11	ambtelijke afhandeling						1
2009.III.08.074	positief	33	1 jan 11	1 sep 11	24 nov 10		1				1
2009.III.08.077	positief voor wijziging	33	1 sep 09	1 sep 10	proefdier- deskundige						1
2009.III.08.079	positief voor wijziging		31 aug 10	31 aug 10	proefdier- deskundige						1
2009.III.08.081	positief reeds gegeven	33	1 jul 05	1 sep 10	27 jan 10		1				

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2009.III.08.083	positief	29	1 feb 10	1 aug 12	28 apr 10						1
2009.III.08.083	positief voor wijziging	29	1 feb 10	1 okt 10	proefdier- deskundige						1
2009.III.08.083	continuering positief	29	1 aug 12	1 aug 12	27 okt 10						1
2009.III.08.084	positief voor wijziging		1 feb 09	1 aug 12	proefdier- deskundige						1
2009.III.08.084	positief	29	1 aug 12	1 sep 12	25 aug 10						1
2009.III.08.084	positief voor wijziging	29	1 aug 12	1 sep 12	proefdier- deskundige						1
2009.III.08.084	positief voor wijziging	29	1 aug 12	1 sep 12	proefdier- deskundige						1
2009.III.08.084	positief voor wijziging	29	1 aug 12	1 sep 12	proefdier- deskundige						1
2009.III.09.090	positief met opmerking	33	1 apr 11	1 mrt 11	24 feb 10	14					1
2009.III.09.092	positief voor wijziging	33	1 okt 10	1 okt 10	proefdier- deskundige						1
2009.III.09.092	positief	33	1 okt 10	1 apr 11	24 mrt 10						1
2009.III.09.093	positief voor wijziging	3	1 okt 10	1 okt 11	25 aug 10						1
2009.III.09.095	positief voor wijziging	30	1 dec 11	1 jan 11	proefdier- deskundige						1
2009.III.10.096	positief	36	onbekend	1 mrt 11	24 feb 10						1
2009.III.10.096	positief voor wijziging	36	onbekend	1 mrt 11	22 sep 10						1
2009.III.10.097	positief voor wijziging	30	1 nov 10		15 dec 10						1
2009.III.10.098	Positief voor wijziging	30	1 nov 10	1 nov 10	proefdier- deskundige						1
2009.III.10.098	positief	30	1 dec 12	1 dec 11	24 nov 10						1
2009.III.10.100	positief met opmerking	5	1 nov 10	1 dec 10	proefdier- deskundige						1
2009.III.10.100	positief voor wijziging	5	1 nov 10	1 dec 11	proefdier- deskundige						1
2009.III.10.100	positief voor wijziging	5	1 nov 10		proefdier- deskundige						1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Voldaan	Ingetrokken/ negatief	Aanhouden	Intentie	Positief
2009.III.10.101	Positief voor wijziging	33	1 okt 10	1 nov 10	proefdier-deskundige						1
2009.III.10.104	positief voor wijziging	12	15 nov 10	1 nov 10	proefdier-deskundige						1
2009.III.10.104	positief voor wijziging	12	15 nov 10	1 nov 10	proefdier-deskundige						1
2009.III.10.105	Positief voor wijziging	30		1 nov 10	proefdier-deskundige						1
2009.III.10.105	Positief voor wijziging	30		1 nov 10	proefdier-deskundige						1
2009.III.10.106	Positief voor wijziging	30	1 jan 10		proefdier-deskundige						1
2009.III.10.107	positief reeds gegeven	13	1 jan 10	1 nov 10	27 jan 10		1				
2009.III.11.110/ C1	positief voor wijziging	30	1 dec 10	1 dec 10	proefdier-deskundige						1
2009.III.11.112	positief met voorwaarde	33	1 dec 11	1 feb 11	25 nov 09						1
2009.III.11.114	Positief voor wijziging	37	1 mei 10	1 jan 11	proefdier-deskundige						1
2009.III.11.115	positief	33	1 dec 10	1 mrt 11	Ambtelijk afgehandeld						1
2009.III.11.115	voorlopig positief wijziging	33	1 dec 10	1 mrt 11	proefdier-deskundige						1
2009.III.11.115	positief voor wijziging	33	1 dec 10	1 mrt 11	27 okt 10						
2009.III.11.115	positief voor wijziging	33	1 dec 10	1 mrt 11	proefdier-deskundige						1
2009.III.11.115	positief voor wijziging	33	1 dec 10	1 apr 11	proefdier-deskundige						1
2009.III.11.115	positief voor wijziging	33	1 dec 10	1 mei 11	proefdier-deskundige						1
2009.III.11.116	positief met opmerking	37	niet voorzien	1 nov 11	27 okt 10	33, 18					1
2009.III.11.117	positief kleine wijziging	3	1 dec 10	1 jun 11	24 nov 10						1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2009.III.12.118	positief reeds gegeven	30	einde 2011	1 jan 11	27 jan 10		1				
2009.III.12.118	Positief voor wijziging	30	einde 2011	1 jan 11	27 jan 10						1
2009.III.12.120	Intentie posi- tief, ambt.	33	einde 2011		27 jan 10		1			1	
2009.III.12.120	positief	33	einde 2011	1 mrt 11	Ambtelijk afgehandeld						1
2009.III.12.120	Positief met vragen	33	einde 2011	1 aug 11	14 jul 10	18, 31	1				1
2009.III.12.120	positief reeds gegeven	33	einde 2011	1 aug 11	25 aug 10		1				1
2009.III.12.121	positief reeds gegeven	30	einde 2011	1 jan 11	27 jan 10		1				
2009.III.12.121	Positief voor wijziging	30	einde 2011	1 jan 11	proefdier- deskundige						1
2009.III.12.122	Positief	3	1 jul 10	1 feb 11	Ambtelijk afhandelen						1
2008.III.02.018/ vervolg1	positief voor wijziging	30	1 apr 13	1 mrt 11	proefdier- deskundige						1
2009.III.12.124	Positief	5	1 jan 11	1 feb 11	Ambtelijk afhandelen		1				1
2009.III.12.124	positief voor wijziging	5	1 jan 11	1 feb 11	proefdier- deskundige		1				1
2009.III.12.124	positief voor wijziging	5	1 jan 11	1 feb 11	proefdier- deskundige		1				1
2009.III.12.124	positief voor wijziging	5	1 jan 11	1 feb 11	proefdier- deskundige						1
2009.III.12.124	positief voor wijziging	5	1 jan 11	1 feb 11	proefdier- deskundige						1
2009.III.12.124	positief voor wijziging	5	1 jan 11	1 feb 11	proefdier- deskundige						1
2009.III.12.124	aangehou- den kleine wijziging	5	1 jan 11		24 nov 10				1		
2009.III.12.124	positief kleine wijziging	5	1 jan 11	1 feb 12	15 dec 10		1				1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2009.III.12.125	Positief		1 jan 11	1 feb 11	Ambtelijk afhandelen		1				1
2009.III.12.125	Positief voor wijziging		1 jan 11	1 feb 11	proefdier- deskundige						1
2009.III.12.126	Positief	22	1 jun 10	1 feb 11	Ambtelijk afhandelen		1				1
2009.III.12.126	positief voor wijziging	22	1 jun 10	1 feb 11	proefdier- deskundige						1
2010.III.01.001	positief	37		1 feb 11	27 jan 10						1
2010.III.01.001	positief voor wijziging	37		1 feb 11	proefdier- deskundige						1
2010.III.01.001	positief voor wijziging	37		1 feb 11	proefdier- deskundige						1
2010.III.01.001	positief voor wijziging	37		1 feb 11	proefdier- deskundige						1
2010.III.01.002	positief met vraag	37	1 jun 10	1 feb 11	27 jan 10	14					1
2010.III.01.002	positief reeds gegeven	37	1 jun 10	1 feb 11	24 mrt 10		1				
2010.III.01.003	Intentie posi- tief, ambt	36	1 jan 11		27 jan 10	14, 31				1	
2010.III.01.003	Positief	36	1 jan 11	1 mrt 11	17 feb 10						1
2010.III.01.004	positief met vraag	30	1 apr 13	1 feb 11	27 jan 10	31					1
2010.III.01.004	positief reeds gegeven	30	1 apr 13	1 feb 11	24 mrt 10		1				
2010.III.01.005	aangehou- den	37	31 jan 11		27 jan 10	14, 31, 41,			1		
2010.III.01.006	aangehou- den	30	31 jan 10		27 jan 10	14, 27,			1		
2010.III.01.007	aangehou- den	30	31 jan 10		27 jan 10				1		
2010.III.01.008	positief met voorw en vragen	33	3 jul 05	1 feb 11	27 jan 10	14, 31, 33					1
2010.III.01.008	positief reeds gegeven	33	3 jul 05	1 feb 11	24 mrt 10		1				

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2010.III.01.008	positief voor wijziging	33	3 jul 05	1 aug 11	25 aug 10						1
2010.III.01.008	positief voor wijziging	33	3 jul 05	1 aug 11	proefdier- deskundige						1
2010.III.01.009	Aangehou- den	30	31-2-2011	1 feb 10	27 jan 10				1		
2010.III.01.010	aangehou- den	30	31 jan 11		27 jan 10				1		
2010.III.01.011	positief	33	1 mrt 10	1 feb 11	27 jan 10						1
2010.III.01.012	positief	36	1 mei 10	1 feb 11	27 jan 10						1
2010.III.01.013	aangehou- den				27 jan 10	33, 14			1		
2010.III.01.013	positief met vraag			1 apr 11	24 mrt 10	4					1
2010.III.01.014	Intentie posi- tief, ambt	33	1 feb 11		27 jan 10	14				1	
2010.III.01.014	positief	33	1 feb 11	1 feb 11	ambtelijk afhandelen		1				1
2010.III.01.015	positief	33	1 feb 11	1 feb 11	27 jan 10						1
2010.III.01.015	positief kleine wijziging	33	1 feb 11	1 feb 11	proefdier- deskundige						1
2010.III.01.016	Intentie posi- tief, ambt	30	3 jul 05		27 jan 10	33, 14,				1	
2010.III.01.016	positief	30	3 jul 05	1 feb 11	ambtelijk afhandelen		1				1
2010.III.01.017	voorw. positief met vragen	36	31 aug 10	1 feb 11	27 jan 10	33, 18, 16, 4, 41					1
2010.III.01.017	positief reeds gegeven met opm.	36	31 aug 10	1 feb 11	24 mrt 10						1
2010.III.01.018	positief	36	30 dec 10	1 feb 11	27 jan 10						1
2010.III.01.019	Intentie posi- tief, ambt	36	1 mrt 10		27 jan 10	39, 38, 31				1	
2010.III.01.019	positief	36	1 mrt 10	1 mrt 11	27 jan 10						1
2010.III.01.020	Intentie posi- tief, ambt	5	1 mrt 11	1 aug 11	27 jan 10	14, 31, 9				1	

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2010.III.01.020	Positief	5	1 mrt 11	1 mrt 11	ambtelijk afhandelen		1				1
2010.III.01.021	positief	36	1 apr 10	1 feb 11	27 jan 10						1
2010.III.02.022	Positief met opmerking			1 mrt 11	24 feb 10	33					1
2010.III.02.022	positief voor wijziging			1 mrt 11	proefdier- deskundige						1
2010.III.02.023	aangehou- den	33			24 feb 10	1, 14, 18, 41			1		
2010.III.02.023	positief met opmerking	33		1 apr 11	24 mrt 10	18					1
2010.III.02.024	Intentie posi- tief, ambt	33	1 apr 11		24 feb 10	14				1	
2010.III.02.024	Positief	33	1 apr 11	1 apr 11	ambtelijk afhandelen						1
2010.III.02.025	Intentie posi- tief, ambt	33			24 feb 10	1, 14, 40, 33,				1	
2010.III.02.025	Positief	33	begin 2011	1 apr 11	24 mrt 10		1				1
2010.III.02.026	Intentie posi- tief, ambt	30	3 jul 05		24 feb 10	31, 14				1	
2010.III.02.026	positief	30	3 jul 05	1 apr 11	ambtelijke afhandeling						1
2010.III.02.027	Positief met opmerking	33	20 apr 11	1 mrt 11	24 feb 10	14					1
2010.III.02.027	positief reeds gegeven	33	20 apr 11	1 mrt 11	28 apr 10						1
2010.III.02.027	positief voor wijziging	33	20 apr 11	1 mrt 11	proefdier- deskundige						1
2010.III.02.028	Intentie posi- tief, ambt	33	28 feb 12		24 feb 10	39, 27				1	
2010.III.02.028	positief	33	28 feb 12	1 apr 11	ambtelijk afhandelen		1				1
2010.III.02.029	Intentie posi- tief, ambt	30	31 jan 11		24 feb 10	41, 1, 14, 39,				1	
2010.III.02.029	Positief	30	31 jan 11	1 apr 11	ambtelijk afhandelen	39, 41					1
2010.III.02.030	Positief met opmerkingen	37	31 jan 11	1 mrt 11	24 feb 10	41, 1					1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Voldaan	Ingetrokken/ negatief	Aanhouden	Intentie	Positief
2010.III.02.031	Positief met voorwaarde en opmerking	29	1 jul 10	1 mrt 13	24 feb 10	37, 18					1
2010.III.02.032	Intentie positief, ambt	6	1 sep 10		24 feb 10	38, 39, 31				1	
2010.III.02.032	Positief	6	1 sep 10	1 jun 11	ambtelijke afhandeling						1
2010.III.02.033	Positief met opmerkingen	30	31 jan 11	1 apr 11	ambtelijk afhandelen	41					1
2010.III.02.034	positief	33	1 jan 13	1 mrt 11	24 feb 10						1
2010.III.02.034	positief met opmerking	33	1 jan 13	1 apr 11	24 mrt 10	14					1
2010.III.02.034	positief reeds gegeven	33	1 jan 13	1 apr 11	22 sep 10		1				1
2010.III.02.034	positief voor wijziging	33	1 jan 13	1 apr 11	via email-ronde DEC-leden kamer III						1
2010.III.02.034	positief voor C9	33	1 jan 13	1 jan 12	15 dec 10						1
2010.III.02.035	positief met vraag	30	1 mrt 11	1 mrt 11	24 feb 10	3					1
2010.III.02.035	positief reeds gegeven	30	1 mrt 11	1 mrt 11	28 apr 10						1
2010.III.02.035	positief voor wijziging	30	1 mrt 11	1 mrt 11	proefdier-deskundige						1
2010.III.02.036	positief	37	1 apr 10	1 mrt 11	24 feb 10						1
2010.III.02.036	positief voor wijziging	37	1 apr 10	1 mrt 11	proefdier-deskundige						1
2010.III.02.037	positief met voorwaarde en vragen	30	30 jan 09	1 mrt 11	24 feb 10						1
2010.III.03.038	positief met vraag	1		1 apr 11	24 mrt 10						1
2010.III.03.038	positief met vragen	1		1 apr 11							1
2010.III.03.039	Intentie positief, ambt	33	1 mrt 11		24 mrt 10					1	

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2010.III.03.039	Positief	33	1 mrt 11	1 mei 11	ambtelijke afhandeling						1
2010.III.03.040	aangehou- den	33		1 mei 11	24 mrt 10	14			1		
2010.III.03.040	positief met opmerking	33		1 jun 11	24 mrt 10	39, 14					1
2010.III.03.040	positief kleine wijziging	33		1 jun 11	proefdier- deskundige		1				1
2010.III.03.040	positief reeds gegeven	33		1 jun 11	25 aug 10						1
2010.III.03.040	positief reeds gegeven	33		1 jun 11	22 sep 10						1
2010.III.03.041	positief met opmerkingen	30		1 apr 11	24 mrt 10	39, 14					1
2010.III.03.041	positief reeds gegeven	30		1 apr 11	29 apr 10						1
2010.III.03.042	positief met vragen	33	1 apr 10	1 apr 11	24 mrt 10	27, 14					1
2010.III.03.042	positief reeds gegeven	33	1 apr 10	1 apr 11	26 mei 10		1				1
2010.III.03.042	positief	33	1 apr 10	1 dec 11	24 nov 10		1				1
2010.III.03.042	positief kleine wijziging	33	1 apr 10	1 apr 11	proefdier- deskundige						1
2010.III.03.043	positief met vraag	33	1 apr 10	1 apr 11	24 mrt 10						1
2010.III.03.043	positief reeds gegeven	33	1 apr 10	1 apr 11	26 mei 10		1				1
2010.III.03.044											
2010.III.03.045											
2010.III.03.046	positief	5	onbekend	1 apr 11	24 mrt 10						1
2010.III.03.046	positief kleine wijziging	5	onbekend	1 apr 11	26 mei 10						1
2010.III.03.047	positief met opmerking	37	31 mrt 11	1 apr 11	24 mrt 10	39					1
2010.III.03.047	positief reeds gegeven	37	31 mrt 11	1 apr 11	28 apr 10						1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Voldaan	Ingetrokken/ negatief	Aanhouden	Intentie	Positief
2010.III.03.048	positief met opmerking	3	1 mei 11	1 apr 11	24 mrt 10	18					1
2010.III.03.049	positief met opmerking	36	31/2/10	1 apr 11	24 mrt 10	41					1
2010.III.03.049	Intentie positief, ambt	36	31 dec 10		22 sep 10					1	
2010.III.03.049	positief	36	31 dec 10	1 nov 11	ambtelijke afhandeling						1
2010.III.03.050	Intentie positief, ambt	30	1 apr 11		24 mrt 10	14, 16				1	
2010.III.03.050	positief	30	1 apr 11	1 jun 11	ambtelijke afhandeling						1
2010.III.03.051	positief met opmerking	3	1 sep 11	1 apr 11	24 mrt 10						1
2010.III.03.052	voorwaardelijk positief met vragen	11	1 jul 10	1 apr 11	24 mrt 10						1
2010.III.03.052	positief reeds gegeven met vraag	11	1 jul 10	1 apr 11	28 apr 10						1
2010.III.03.052	positief reeds gegeven	11	1 jul 10	1 apr 11	26 mei 10		1				1
2010.III.03.053	Intentie positief, ambt	29	19 apr 11		24 mrt 10	17				1	
2010.III.03.053	Positief	29	19 apr 11	1 mei 11	ambtelijke afhandeling		1				1
2010.III.03.054	overname DEC-advies			1 mrt 11	ambtelijk afgehandeld						1
2010.III.03.055	positief	33	1 jul 11	1 apr 11	24 mrt 10						1
2010.III.04.056	positief	33		1 mei 11	28 apr 10						1
2010.III.04.057	Intentie positief, ambt	33	20 mei 11		28 apr 10					1	
2010.III.04.057	Positief	33	20 mei 11	1 jun 11	ambtelijke afhandeling						1
2010.III.04.057	positief voor wijziging	33	20 mei 11	1 jun 11	proefdierdeskundige						1
2010.III.04.058	Positief met voorwaarde	29	onbekend	1 mei 11	28 apr 10						1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2010.III.04.059	Positief	3		1 mei 11	28 apr 10						1
2010.III.04.060											
2010.III.04.061	Positief	30	1 apr 13	1 mei 11	28 apr 10	31					1
2010.III.04.061	positief voor wijziging	30	1 apr 13	1 mei 11	proefdier- deskundige						1
2010.III.05.062	positief met vragen en opm	10		1 jun 11	26 mei 10	3, 14, 16	1				1
2010.III.05.062	positief reeds gegeven	10		1 jun 11	25 aug 10						1
2010.III.05.063	Aangehou- den	37	21 jun 10		26 mei 10				1		
2010.III.05.063	Positief met voorwaarde	37	21 jun 10	1 jul 11	23 jun 10	37	1				1
2010.III.05.064	positief met vraag en opmerking	33	1 jul 10	1 jun 11	26 mei 10	39, 41					1
2010.III.05.064	Positief reeds gegeven	33	1 jul 10	1 jun 11	23 jun 10	39					1
2010.III.05.065	positief	3	1 jun 10	1 jun 11	26 mei 10						1
2010.III.05.066	positief met vraag en opmerking		1 jul 10	1 jun 11	26 mei 10	39, 9, 14					1
2010.III.05.066	positief voor wijziging		1 jul 10	1 jun 11	proefdier- deskundige						1
2010.III.05.067	positief met opmerkingen	30	1 jul 10	1 jun 11	26 mei 10	14, 2					1
2010.III.05.067	Positief reeds gegeven	30	1 jul 10	1 jun 11	proefdier- deskundige						1
2010.III.05.067	Positief reeds gegeven	30	1 jul 10	1 jun 11	26 mei 10		1				1
2010.III.05.067	positief voor wijziging	30	1 jul 10	1 jun 11	proefdier- deskundige						1
2010.III.05.068	Aangehou- den	29	1 jun 10		26 mei 10	3, 8, 16			1		
2010.III.05.068	Negatief	29	1 jun 10		23 jun 10		1	1			
2010.III.05.069	positief	30	1 jun 10	1 jun 11	26 mei 10						1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2010.III.05.070	positief met vragen en opm.	10	1 mei 10	1 jun 11	26 mei 10	41, 24, 14, 33, 20, 18	1				1
2010.III.05.070	positief reeds gegeven	10	1 mei 10	1 jun 11	25 aug 10						1
2010.III.06.071	Positief met vragen	37	26 jul 10	1 jul 11	23 jun 10	14, 33					1
2010.III.06.071	Positief	37	26 jul 10	1 jul 11	17 nov 10		1				1
2010.III.06.072	Intentie positi- fief, ambt	30	1 aug 11		23 jun 10	41, 33, 14, 31				1	
2010.III.06.072	Positief	30	1 aug 11	1 aug 11	ambtelijke afhandeling		1				1
2010.III.06.073	Positief met vraag	36	1 jun 17	1 jul 11	23 jun 10	40					1
2010.III.06.073	Positief reeds gegeven	36	1 jun 17	1 jul 11			1				1
2010.III.06.073	positief kleine wijziging	36	1 jun 17	1 jul 11	14 jul 10						1
2010.III.06.074	Intentie positi- fief, ambt	3	1 aug 10		23 jun 10	31, 14, 33, 18				1	
2010.III.06.074	positief	3	1 aug 10	1 aug 11	ambtelijke afhandeling						1
2010.III.06.075	Positief	29	1 jul 10	1 jul 11	23 jun 10						1
2010.III.06.075	Positief	29	1 jul 10	1 aug 11	proefdier- deskundige						1
2010.III.06.076	aangehou- den	33	1 aug 10		23 jun 10	14			1		
2010.III.06.076	positief met opmerking en vraag	33	1 aug 10	1 aug 11	14 jul 10	41	1				1
2010.III.06.076	positief reeds gegeven	33	1 aug 10	1 aug 11	25 aug 10						1
2010.III.06.076	positief kleine wijziging	33	1 aug 10	1 aug 11	25 aug 10						1
2010.III.06.077	Intentie positi- fief, ambt	30	1 jul 10		23 jun 10	33, 14				1	
2010.III.06.077	positief	30	1 jul 10	1 aug 11	ambtelijke afhandeling						1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Voldaan	Ingetrokken/ negatief	Aanhouden	Intentie	Positief
2010.III.06.077	positief kleine wijziging	30	1 jul 10	1 aug 11	proefdier-deskundige						1
2010.III.07.078	positief met vragen	33	1 aug 11	1 aug 11	14 jul 10	14, 15					1
2010.III.07.078	positief reeds gegeven	33	1 aug 11	1 aug 11	14 jul 10	14, 15	1				1
2010.III.07.079	Intentie positief, ambt	12	1 sep 10		14 jul 10	39, 14, 33				1	
2010.III.07.079	positief	12	1 sep 10	1 dec 10	ambtelijk afgehandeld						1
2010.III.07.080	positief	33	1 aug 11	1 aug 11	14 jul 10						1
2010.III.07.080	positief voor wijziging	33	1 aug 11	1 aug 11	proefdier-deskundige						1
2010.III.07.080	positief voor wijziging	33	1 aug 11	1 aug 11	proefdier-deskundige						1
2010.III.07.080	positief voor wijziging	33	1 aug 11	1 aug 11	proefdier-deskundige						1
2010.III.07.081	positief	1	1 sep 11	1 aug 11	14 jul 10						1
2010.III.07.082	Intentie positief, ambt	3	3 jul 05		14 jul 10	14, 33				1	
2010.III.07.082	Positief	3	3 jul 05	1 aug 11	ambtelijke afhandeling		1				1
2010.III.07.083	aangehouden	33	in 2011		14 jul 10	7, 19			1		
2010.III.07.083	positief	33	in 2011	1 okt 11	25 aug 10	7, 19					1
2010.III.07.083	positief	33	in 2011	1 okt 11	proefdier-deskundige						1
2010.III.07.084	positief met vragen en opm.	33	1 jan 11	1 aug 11	14 jul 10	39, 3, 15, 33					1
2010.III.07.084	positief reeds gegeven	33	1 jan 11	1 aug 11	27 okt 10						1
2010.III.07.084	positief voor wijziging	33	1 jan 11	1 aug 11	proefdier-deskundige						1
2010.III.07.085	Intentie positief, ambt	37			14 jul 10	33				1	
2010.III.07.085	Positief	37		1 aug 11	ambtelijke afhandeling		1				1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2010.III.07.085	positief voor wijziging	37		1 aug 11	proefdier- deskundige						1
2010.III.07.086	positief met vraag	13	1 sep 10	1 aug 11	14 jul 10	3					1
2010.III.07.087	positief met opmerking	3	1 aug 11	1 aug 11	14 jul 10	33					1
2010.III.07.088	positief met vragen	30	3 jul 05	1 aug 11	14 jul 10	14, 33	1				1
2010.III.07.088	positief reeds gegeven	30	3 jul 05	1 aug 11	25 aug 10		1				1
2010.III.07.089	Intentie posi- tief, ambt	33	15 mrt 11		14 jul 10	3, 33, 14				1	
2010.III.07.089	positief	33	15 mrt 11	1 aug 11	ambtelijke afhandeling		1				1
2010.III.07.090	positief met opmerking	3	1 sep 11	1 aug 11	14 jul 10	7					1
2010.III.07.091	positief	30	onbekend	1 aug 11	14 jul 10						1
2010.III.07.091	positief kleine wijziging	30	onbekend	1 aug 11	24 nov 10						1
2010.III.07.092	positief met opm en vraag	30	1 jun 10	1 aug 11	14 jul 10	41, 31					1
2010.III.08.093											
2010.III.08.094	positief met opmerkingen	3	1 aug 07	1 sep 11	25 aug 10	14, 33					1
2010.III.08.094	positief reeds gegeven	3	1 aug 07	1 sep 11	22 sep 10						1
2010.III.08.095	positief	5	1 sep 11	1 sep 11	25 aug 10						1
2010.III.08.095	positief voor wijziging	5	1 sep 11	1 sep 11	proefdier- deskundige						1
2010.III.08.096	positief met vraag	13	1 dec 10	1 sep 11	25 aug 10	31					1
2010.III.08.096	positief reeds gegeven	13	1 dec 10	1 sep 11	25 aug 10		1				1
2010.III.08.097	positief met opmerkingen	30		1 sep 11	25 aug 10	41, 31					1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Voldaan	Ingetrokken/ negatief	Aanhouden	Intentie	Positief
2010.III.08.098	aangehouden	29	1 okt 15		25 aug 10	3, 7, 14, 4, 37, 31, 33			1		
2010.III.08.098	cont. aanhouden, ambt.	29	1 okt 15		22 sep 10	14			1		
2010.III.08.098	positief	29	1 okt 15	1 nov 11	27 okt 10						1
2010.III.08.099	Intentie positief, ambt	3	1 sep 11		25 aug 10	31, 16, 14, 33, 15				1	
2010.III.08.099	positief	3	1 sep 11	1 okt 11	ambtelijke afhandeling		1				1
2010.III.08.100		37	30 sep 11		25 aug 10						
2010.III.08.101	Intentie positief, ambt	3	1 sep 11		25 aug 10	3, 8, 39, 31, 14, 27				1	
2010.III.08.101	positief	3	1 sep 11	1 okt 11	ambtelijke afhandeling		1				1
2010.III.08.101	positief voor wijziging	3	1 sep 11	1 okt 11	proefdierdeskundige						1
2010.III.08.102	aangehouden, gesprek	30	1 okt 11		25 aug 10	15, 7, 14, 21, 27, 16			1		
2010.III.08.102	positief met opmerking	30	1 okt 11	1 okt 11	22 sep 10						1
2010.III.08.103	positief	33	1 apr 11	1 okt 11	ambtelijke afhandeling		1				1
2010.III.09.104	positief met opm	3	1 sep 11	1 okt 11	22 sep 10	15					1
2010.III.09.105	aangehouden	26	1 jan 11		22 sep 10	3, 14, 39, 15			1		
2010.III.09.105	continuering aanhouden	26	1 jan 11		27 okt 10						
2010.III.09.105	positief met voorwaarde	26	1 jan 11		24 nov 10						1
2010.III.09.106	positief met vragen en opm.	36	31 dec 10	1 okt 11	22 sep 10	41, 3, 31, 14, 33					1
2010.III.09.106	positief	36	31 dec 10	1 okt 11	22 sep 10		1				1
2010.III.09.107	Intentie positief, ambt	36	30 sep 11		22 sep 10	41, 39, 33, 18				1	

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2010.III.09.107	Positief	36	30 sep 11	1 nov 10	ambtelijke afhandeling						1
2010.III.09.108	aanhouden	33	1 okt 11		22 sep 10	14, 41			1		
2010.III.09.108	positief	33	1 okt 11	1 nov 11	27 okt 10						1
2010.III.09.109	Intentie posi- tief, ambt	33	31 dec 12		22 sep 10	31, 16				1	
2010.III.09.109	positief	33	31 dec 12	1 nov 10	ambtelijk afgehandeld	31, 16					1
2010.III.09.110	Intentie posi- tief, ambt	33	30 sep 11		22 sep 10	14, 16				1	
2010.III.09.110	positief	33	30 sep 11	1 nov 10	ambtelijk afgehandeld	14, 16					1
2010.III.09.111	positief met vragen	33	1 nov 10	1 okt 11	22 sep 10	15					1
2010.III.09.111	positief	33	1 nov 10	1 okt 11	27 okt 10		1				1
2010.III.09.112	overname DEC-advies			1 sep 11							
2010.III.09.113	positief met vragen	5	1 jul 11	1 okt 11	22 sep 10						1
2010.III.09.113	positief	5	1 jul 11	1 okt 11	15 dec 10		1				1
2010.III.09.113	afgw. kleine wijz, intentie pos.	5	1 jul 11	1 okt 11	15 dec 10			1		1	
2010.III.09.114	aanhouden, ambt.	30	1 sep 11		22 sep 10	14, 15, 31					1
2010.III.10.115	positief met opmerking		1 mei 10	1 nov 11	27 okt 10	18					1
2010.III.10.116	Intentie posi- tief, ambt	5	1 nov 11		27 okt 10	39, 14, 18				1	
2010.III.10.116	positief	5	1 nov 11	1 dec 11	ambtelijk afgehandeld		1				1
2010.III.10.117	Intentie posi- tief, ambt	30	1 dec 11		27 okt 10	9, 18				1	
2010.III.10.117	positief	30	1 dec 11	1 dec 11	ambtelijk afgehandeld		1				1
2010.III.10.117	positief	30	1 dec 11	1 jan 12	15 dec 10						1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voorwaarden/ Opmerkingen*	Voldaan	Ingetrokken/ negatief	Aanhouden	Intentie	Positief
2010.III.10.118	positief met opmerkingen	30		1 nov 11	27 okt 10	14, 15, 33, 18					1
2010.III.10.118	positief	30		1 nov 11	27 okt 10		1				1
2010.III.10.119	Intentie positief, ambt	30			27 okt 10	33, 18				1	
2010.III.10.119	positief	30		1 dec 11	27 okt 10		1				1
2010.III.10.120	positief met opm. en vraag	30	15 nov 11	1 dec 11	27 okt 10	33, 16, 31, 18					1
2010.III.10.120	positief gegeven, extra vraag	30	15 nov 11		24 nov 10						1
2010.III.10.120	positief reeds gegeven	30	15 nov 11		24 nov 10						1
2010.III.10.121	positief met vraag	36	1 dec 10	1 nov 11	26 jan 11						1
2010.III.10.122	positief met opmerking	33	1 nov 11	1 nov 11	27 okt 10	18					1
2010.III.10.123		37	1 okt 11		17 nov 10						
2010.III.10.124	Positief overname DEC-advies			1 jun 10	25 okt 10						1
2010.III.10.125	positief met opmerking	5	1 nov 11	1 nov 11	27 okt 10	18					1
2010.III.11.126	aangehouden	13	1 mrt 11		24 nov 10	14			1		
2010.III.11.127	vw. positief met vragen, opm.	37	1 mrt 11	1 dec 11	24 nov 10	41, 8, 15					1
2010.III.11.127	positief met voorwaarde	37	1 mrt 11	1 dec 11	15 dec 10		1				1
2010.III.11.128	positief met vraag en opmerking	36	1 sep 10	1 dec 11	24 nov 10	41, 39, 18					1
2010.III.11.128	positief	36	1 sep 10	1 dec 11	15 dec 10		1				1
2010.III.11.129	positief	33	1 dec 11	1 dec 11	24 nov 10						1
2010.III.11.130	positief met vraag	33	1 dec 11	1 dec 11	24 nov 10	14					1

DEC nummer	advies	Doel	Duur proef	Geldigheid	Bespreking	Voor- waarden/ Opmer- kingen*	Voldaan	Ingetrok- ken/ negatief	Aan- houden	Intentie	Positief
2010.III.11.131	positief	33	1 nov 11	1 dec 11	24 nov 10						1
2010.III.11.132	positief met vraag	33	1 dec 11	1 dec 11	24 nov 10	9					1
2010.III.11.132	positief	33	1 dec 11	1 dec 11	15 dec 10		1				1
2010.III.11.133	positief met opmerking en vraag	36	1 dec 10	1 dec 11	24 nov 10	3, 37					1
2010.III.11.134	positief met opmerkingen	33	1 dec 11	1 dec 11	24 nov 10	39, 14, 33					1
2010.III.11.134	Positief	33	1 dec 11	1 dec 11	26 jan 11						1
2010.III.11.135	positief met opm	33	1 dec 11	1 dec 11	24 nov 10	39, 33					1
2010.III.11.135	positief	33	1 dec 11	1 dec 11	8 dec 10		1				1
2010.III.11.136	positief met vragen en opm	37	15 dec 11	1 dec 11	24 nov 10	14, 41, 15, 18					1
2010.III.11.137	positief met opm en voor- waarde	13	1 feb 11	1 dec 11	24 nov 10	41, 15					1
2010.III.12.138	positief		onbekend	1 jan 12	15 dec 10						1
2010.III.12.139	positief	5	1 feb 12	1 jan 12	15 dec 10						1
2010.III.12.140	positief met vragen	3	1 feb 12	1 jan 12	15 dec 10	31, 25, 18					1
2010.III.12.141	Intentie posi- tief, ambt	36	15 jul 11		15 dec 10	41, 7, 31, 16, 18, 26				1	
2010.III.12.142	positief	11	1 mrt 10	1 jan 12	15 dec 10						1
2010.III.12.143	positief met vragen	30	onbekend	1 jan 12	15 dec 10	31, 14, 16, 18					1
2010.III.12.144	aangehou- den	30	1 dec 11		15 dec 10	7, 8			1		
2010.III.12.145	aangehou- den	33	1 dec 11		15 dec 10	8, 27, 33			1		
2010.III.12.146	aangehou- den	3	1 mrt 12		15 dec 10	7, 8, 16, 33			1		
2010.III.12.147	positief met opm.	37	in 2012	1 jan 12	15 dec 10	1, 25					1

