

Jaarverslag 2011



Dierexperimentencommissie Utrecht

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

Colofon

Uitgave 2012
Dierexperimentencommissie Utrecht
p/a Universitair Medisch Centrum Utrecht
huispost D01.343
Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht

Redactie
J.B. van Luipen en S. Oosterhoff

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

Vormgeving
Zweers Creatives

© 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 fotokopieren, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijk toestemming van de uitgever.

Jaarverslag 2011

Dierexperimentencommissie Utrecht

voor vergunninghouders

Universiteit Utrecht

en

Universitair Medisch Centrum Utrecht

en

een aantal kleinere vergunninghouders



Inhoudsopgave

deel 1 - Jaarverslag

1. Inleiding	4
2. Plaats van de Dierexperimentencommissie (DEC) Utrecht in de om advies vragende organisaties	6
3. Taakomschrijving DEC	6
4. Samenstelling en werkwijze commissie	7
5. Vergaderingen: regulier en gezamenlijk	9
6. Scholing	10
7. Het bureau van de DEC	10
8. Kring waarvoor de commissie toetst	10
9. Financiering	10
10. Protocollen	11
 Bijlage 1.1 Reglement DEC	 23
Bijlage 1.2 Samenstelling DEC-Utrecht	28

deel 2 - Lekensamenvattingen

Kamer I	31
Kamer II	101
Kamer III	205

deel 3 - Overzicht behandelde DEC-aanvragen 2011

Kamer I	283
Kamer II	309
Kamer III	347



Voorwoord

Geachte lezer,

Voor U ligt het jaarverslag van de Dier Experimenten Commissie (DEC) Utrecht ingesteld door de Universiteit Utrecht en het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Het verslag is een verantwoording van de activiteiten van de DEC Utrecht over het jaar 2011. In het verslag zijn opgenomen korte samenvattingen van projecten aangevraagd in het verslagjaar. Ook zijn twee voorbeelden gegeven van afwegingen die gemaakt zijn door de DEC. Deze zijn in zekere mate illustratief voor hetgeen in de commissie aan de orde wordt gesteld. Ook dit jaar zijn illustraties aan het jaarverslag toegevoegd. 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 Utrecht, 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 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 Utrecht

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

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

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.

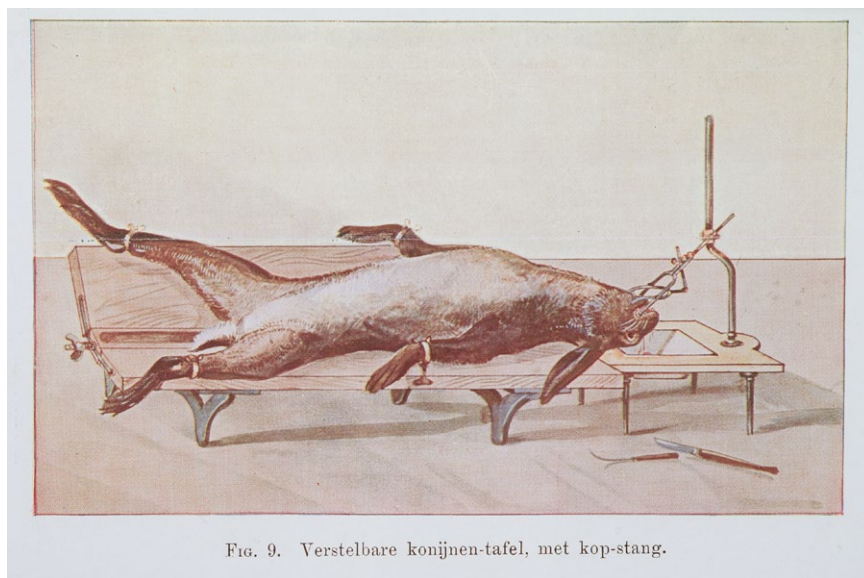


FIG. 9. Verstelbare konijnen-tafel, met kop-stang.

De ethische toetsing van dier-experimenteel 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.

Illustratie uit Wetenschappelijk Onderzoek van de Binnenzijde Bekeken door dr. Stephen Smits, 1902, een uitgave van de Nederlandsche Bond tot bestrijding der Vivisectie. Het boekje doet verslag van de reis die een onderzoeker maakte langs laboratoria in Engeland en op het vasteland waar proeven op dieren gedaan werden. De afbeeldingen zijn gekopieerd naar operaties door de onderzoeker op dode dieren gedaan – herhalingen van hetgeen hij op levende dieren heeft zien verrichten. In de Engelse pers is het boekje in die tijd uitgebreid besproken in nieuwsbladen en tijdschriften. En alle, op twee uitzonderingen na, hebben de onthulde wreedheden scherp veroordeeld. In de twee bedoelde uitzonderingen keurden de critici niet de wreedheden zelf af, maar hun openbaarmaking.



Illustratie uit Wetenschappelijk Onderzoek van de Binnenzijde Bekeken door dr. Stephen Smits, 1902, een uitgave van de Nederlandsche Bond tot bestrijding der Vivisectie. Zie ook bijschrift bij illustratie pagina links.



Pamflet uit 1957-1958 uitgegeven door de Anti-Vivisectie Stichting. Volgens de Stichting werden er toen per jaar 36 miljoen (nu zo'n 600.000 per jaar in Nederland) proefdieren gebruikt ("Wij kunnen dit alles bewijzen met – vaak moeizaam verkregen – gegevens die het resultaat zijn van eigen onverpoosde jarenlange internationale naspeuringen") voor commerciële doelen (zoals de cosmetische industrie), de oorlogsindustrie en circa 4 miljoen per jaar voor wetenschappelijk onderzoek. Gegevens over proefdiergebruik worden nu – in beperkte vorm – jaarlijks openbaar gemaakt in Zo Doende.

2. Plaats van de Dierexperimentencommissie (DEC) Utrecht 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 faculteiten 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 Utrecht 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 opereert de DEC Utrecht onder een ander naam, 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 erkenning van de intrinsieke waarde van het dier voorop.

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

Foto rechts: Muizenkamer in het dierenlaboratorium

4. Samenstelling en werkwijze commissie

De DEC Utrecht telde in december 2011 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 Utrecht heeft haar reglement in 2011 gewijzigd. Deze wijzigingen hebben betrekking op de naam van deze commissie en de mandateringen. Voor de samenstelling van de commissie, zie bijlage 2.



a) Drie Kamers

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.

In 2007 is de DEC Utrecht 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.

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-utrecht.nl.

Rat in kooi



5. Vergaderingen: regulier en gezamenlijk

In 2011 is de DEC Utrecht 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-vergaderingen plaats gevonden. Tijdens deze bijzondere DEC-vergaderingen zijn geen specifieke DEC-aanvragen beoordeeld, maar zijn algemene onderwerpen bediscussieerd die samenhangen met het werkveld van de DEC.

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

Tijdens het gezamenlijk overleg op 2 maart 2011 zijn o.a. de volgende zaken aan de orde gesteld:

- Prof. Dr. Ronald Bontrop, BPRC Rijswijk/UU, Nut en noodzaak van dierproeven met non-humane primaten;
- Dr. Ronno Tramper, Stand van Zaken m.b.t. de nieuwe EU richtlijn;
- Drs. Saskia Arndt, Faculteit Diergeneeskunde UU, Bloedafnameprocedures in muizen: het effect op dierwelzijn.

Tijdens het gezamenlijke overleg op 5 oktober 2011 zijn de volgende zaken aan de orde gesteld:

- Dr. Hein van Lith, Divisie Dierenwelzijn & Proefdierkunde, Departement Dier in Wetenschap en Maatschappij, Faculteit Diergeneeskunde, De 3V's, reproduceerbaarheid en outbred populaties van laboratoriummuizen en -ratten;

- Proefdierdeskundigen: beleid m.b.t. het incidenteel doden van (surplus) dieren voor het verzamelen van organen en weefsels; procedure melding onverwacht ongerief;
- De voorzitter: Standpuntbepaling van de DEC t.a.v. training van de uitvoering van dierexperimentele handelingen door studenten, stagiaires, AIO's.

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

Nieuwsgierige rat na afloop van een experiment met loopwiel. Dit wiel wordt zowel ingezet als kooiverrijking als instrument om te meten hoe actief een rat is.



6. Scholing

Leden van de DEC Utrecht nemen regelmatig deel aan de nascholingsdagen en introductie cursus voor nieuwe DEC-leden 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:

- Seminar anesthesie en analgesie in knaagdieren (maart), Harlan Laboratories (invited speaker)
- 11th International Seminar Designing the modern animal facility (maart)
- Turnkey Conference, USA (april)
- BCLAS Workshop Environmental enrichment (invited speaker) (mei)
- AAALAC webinar Training for AAALAC ad hoc-specialists (oktober)
- Biotechnische dagen (November)
- Seminar Blood sampling techniques in mice, Harlan laboratories (invited speaker) (December)
- Bijeenkomst binnen de ECPHM (European College Porcine Health Management) over richtlijnen ten aanzien van het praktijkonderzoek op bedrijven.
- Minor Bestuurs- en Organisatiewetenschappen
- Master neuroscience and cognition

7. Het Bureau van de DEC

De DEC wordt ondersteund door de ambtelijk secretaris DEC Utrecht, een procedurecoördinator 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-utrecht.nl. In 2007 is gestart met de DEC nieuwsbrief die elektronisch naar alle proefdiercoördinatoren en andere betrokkenen wordt gestuurd. Dit is in 2011 gecontinueerd en uitgebreid met mededelingen van de proefdierdeskundigen en de vergunninghouder.

8. Kring waarvoor de commissie toetst

De DEC Utrecht 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 en van o.a. 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 Utrecht 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 Utrecht. De kleine commissie is sinds de oprichting van de DEC Utrecht in 2007 opgeheven, omdat alle aanvragen plenair worden behandeld.

De aanvragen worden gedaan met behulp van een daartoe ontworpen formulier (zie www.dec-utrecht.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 tijdlijn 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 geschikt? 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 Utrecht worden alle nieuwe aanvragen eerst gezien door de proefdierdeskundige. Dit is in 2011 uitgebreid met alle vervolgaanvragen.

b. Advisering:

In 2011 werden in totaal 1217 (2010: 1261; 2009: 1090; 2008: 1065; 2007: 850; 2006: 705) aanvragen behandeld. Zonder de kleine wijzigingen die door de proefdierdeskundigen of tijdens een reguliere DEC vergadering van een advies zijn voorzien: 508. Over 1023 (2010: 1012; 2009: 474; 2008: 971) aanvragen werd direct positief geadviseerd, al dan niet met op- of aanmerkingen (zonder kleine wijzigingen behandeld door proefdierdeskundige of tijdens de reguliere DEC vergadering: 328). Het gaat hierbij in veel gevallen om herhaalde of vervolgaanvragen. De commissie heeft voor de overige aanvragen 155 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. 32 aanvragen zijn na discussie met de DEC nog aangehouden of hebben een intentie tot positief advies gekregen (zijn dus in 2011 niet van een advies voorzien), 4 aanvragen zijn na vragen van de DEC door de onderzoekers teruggetrokken, 3 aanvragen zijn niet in behandeling genomen. Voor 1 aanvraag was er geen advies mogelijk omdat de aanvraag geen dierproef betrof in de zin van de Wet op de dierproeven. Een advies van de DEC was in dit geval niet nodig. Verder zijn 6 adviezen van andere DEC's overgenomen. Dit betreft projecten die door onderzoekers van buiten Utrecht in het Utrechtse GDL wordt uitgevoerd.

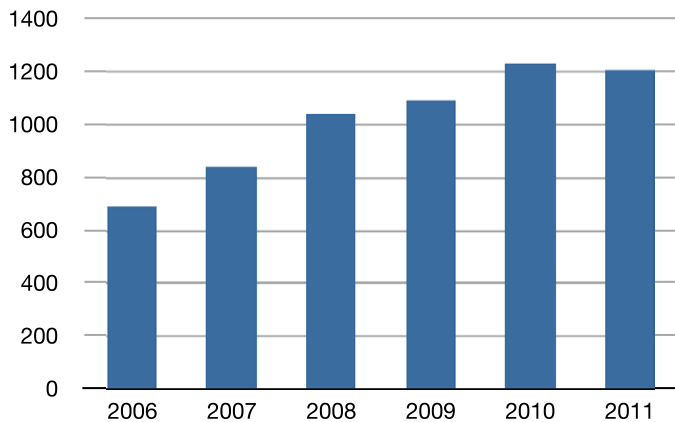
Vanaf september 2011 is het niet meer mogelijk om herhaalde aanvragen in te dienen. Veelal werden herhaalde aanvragen ingediend om verlenging van de looptijd van het positief advies aan te vragen, wat ook verkregen kan worden door middel van een kleine wijziging. Aanvragen waarbij wijzigingen worden aangevraagd, die van dien aard zijn dat ze het verzoek tot een kleine wijziging over-

stijgen, dienen als vervolgaanvraag te worden ingediend. Op deze manier is het voor de onderzoeker en voor de DEC overzichtelijker.

In deel 3 van het jaarverslag is een overzicht gegeven van alle projecten per kamer waarover advies werd uitgebracht, waarbij per advies is vermeld:

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

In deel 2 van het jaarverslag zijn van alle nieuwe, vervolg en herhaalde 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.



Figuur 1: Aantal behandelde aanvragen over de jaren 2006-2011

c. Uitwerking twee casussen:

Casus 1: Gokkende biggen

Lekensamenvatting:

Titel studie: Developing a decision-making task for pigs

DEC nummer: 2011.I.04.046

Het ontwikkelen van een beslissingstaak voor biggen

Achtergrond: Bij mensen is veel onderzoek gedaan naar het maken van beslissingen, vaak met behulp van de zogenaamde Iowa gambling Task. Dit is een goktaak waarbij deelnemers moeten proberen hun winst te maximaliseren door een keuze te maken uit vier opties. Twee zijn op langere termijn winstgevend, de andere twee verliesgevend. Er is een aantal aandoeningen dat geassocieerd is met een slechte score voor deze taak (o.a. ADHD, gokverslaving en obsessieve-compulsieve stoornis). In het verleden is deze taak al eens aangepast voor ratten en muizen. In het aangevraagde experiment zal worden getest of voor biggen een soortgelijke taak (met twee opties) kan worden ontwikkeld.

Doel/hypothese: Biggen zullen in de eerste fase van het experiment willekeurig kiezen tussen de twee verschillende opties. In een latere fase zal de meerderheid van de biggen vaker kiezen voor de optie die op langere termijn winstgevend is.

Opzet van onderzoek: Er zullen 9 biggen worden ingezet. De dieren zullen worden getraind een handeling uit te voeren waarvoor zij een beloning kunnen verdienen. Een deel van de dieren zal worden ingezet om te bepalen wat de meest geschikte beloningen (voedsel) en straffen (time-out) zijn. Het andere deel van de dieren wordt ingezet in de taak. Zodra de dieren de handeling continue en consistent uitvoeren, zullen zij door middel van deze handeling een keuze moeten maken uit twee opties. De ene optie levert over het algemeen meer beloningen op dan de andere optie. De mate waarin de biggen voor de voordelige of nadelige optie kiezen, zal worden vergeleken met de resultaten van deze taak in mensen en knaagdieren.

In kamer I worden door de DEC alle aanvragen gehandeld die te maken hebben met hersenen en gedrag. Daardoor is in deze kamer veel expertise op dit gebied opgebouwd en dat merkt de onderzoeker door de vragen die hij of zij gesteld worden.

De DEC is op dit moment nog niet in staat om uw aanvraag van een advies te voorzien.

De DEC ontvangt graag uw reactie op de volgende punten:

- De DEC is van mening dat dit experiment, zoals deze nu in deze aanvraag is geformuleerd, ook in de mens kan worden uitgevoerd. Het is in Nederland verboden om experimenten met dieren te verrichten als er een alternatief voor handen is, dus de DEC kan uw DEC-aanvraag momenteel niet van een positief advies voorzien. U zult het gebruik van dieren voor uw onderzoek dan ook beter moeten motiveren eventueel vanuit een puur wetenschappelijke benadering. Dit is u ook al kenbaar gemaakt door de proefdierdeskundige.
- Ook is niet duidelijk genoeg gemaakt in uw aanvraag waarom u specifiek gebruik wilt maken van varkens voor hersenonderzoek. Er wordt in relatie tot kleine knaagdieren, katten en apen weinig gebruik gemaakt van varkens in dierexperimenteel hersenonderzoek.
- Deel B8: het is wetenschappelijk gezien niet verantwoord om bij een grote variatie later de N aan te passen en data te poolen. U kunt beter bij nieuwe experimenten het aantal dieren herberekenen.
- De DEC verzoekt u de proef uitvoerder te beschrijven in het C-deel. De handelingen die worden uitgevoerd dienen gespecificeerd te worden bij vraag 2a en tabel 3a.



1. Testopstelling.



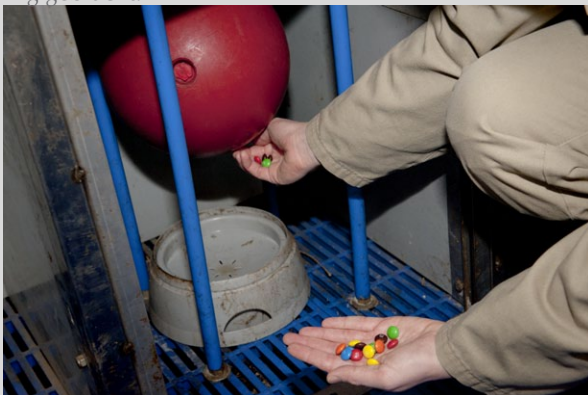
4. De big arriveert bij de proefopstelling.



2. De big wordt uit de stal gehaald en naar de testopstelling gebracht.



5. De big duwt de bal omhoog en eet de beloning op.



3. De beloning (M&M's) wordt in de voederbak gelegd.



6. De big gaat weer terug naar de stal.



Biggen komen tevoorschijn uit hun schuilplaats.

De onderzoeker was zo verstandig om de aanvraag eerst nogmaals voor te leggen aan de proefdierdeskundige alvorens in te dienen bij de DEC. Reactie onderzoeker:

Please find attached my DEC application for resubmission. I hope I have addressed the issues with the stu found by the DEC in the previous application (DEC-nummer: 2011.I.04.046, see attached PDF - DEC response for questions). If you have time to provide input into my application I would be very grateful.

To make things easier below is a list of the question numbers where I have addressed the issues raised by the DEC.

Form A

Question 6 - A more detailed background into the specific interest of the group in developing a decision-making task for pigs

Form B

Question 6 - More emphasis on why the use of animals is necessary

Question 7 - More detail on why pigs are of interest for this research

Question 8 - While it is still not possible to estimate the variance, previous research has used the same number of animals to investigate a similar task in pigs - preference for predictability of food reward.

Form C

Question 2a & Table 3a - More detail on the steps necessary to develop a decision making task based on the IGT in pigs

De biggen worden in groepen gehuisvest.



Fragmenten ter illustratie van voorgaande (focus op het B-deel):

6. Geef een korte argumentatie waarom de vraagstelling niet met minder dieren of anders dan d.m.v. dierproeven (bijvoorbeeld m.b.v. celweek, computermodellen, etc.) beantwoord kan worden. Waar heeft u advies hierover ingewonnen?

This study could be very useful for future research on IUGR and other pre & perinatal influences on cognitive abilities in humans but also in studying farm animal welfare. It is an extension of current research being carried out within our group and has the potential to be useful not only for looking at cognitive abilities, but also emotion as decision making has been shown to be influenced by current mood state. To study cognitive and emotional processes, living animals are necessary.

Decision-making has been well studied in humans but there are few appropriate animal models available. While rodent models exist, the pig is more similar to humans in terms of physiology and brain anatomy, growth and development, and for this reason, interest in the pig as a model has grown. Furthermore, developing such a model allows for the study of factors which influence decision making over the lifespan in a much shorter time period, and under more controlled conditions, than if the same were to be studied in humans.

7. Geef een motivering van de keuze van de diersoorten en stammen.

The study of decision-making in humans has been elaborate, however animal models in which decision-making can be studied are scarce. There are some rodent models of decision-making, however using an animal that is more similar to humans in terms of physiology and brain anatomy, growth and development is preferred. That is why the use of pigs as an animal model has increased over the last decades. The use of pigs instead of primates is preferred due to economical reasons and availability. Thus the pig has great potential as an animal model of decision making processes, especially in favor of research on low birth weight piglets as a model for IUGR. Low birth weight piglets are commonly used as a model for health outcomes of IUGR in humans, but few investigations have looked into the effect of emotional and cognitive functioning of low birth weight piglets. This is one of the reasons this experiment aims to develop a task in which decision-making can be studied in pigs. Another reason is that the study of emotion in animals is of increasing importance for animal welfare. Mood state and emotion have been shown to effect decision-making in humans, for example positive mood state has been shown to improve performance on the Iowa gambling task [redacted]. There is a lack of standardized tests for measuring emotionality in farm animals, thus developing a decision-making task for pigs has potential for future research on animal welfare.

8. Welke methodologische aspecten zijn meegenomen om het aantal dieren (hoeveel per groep en hoeveel groepen) te berekenen? Indien van toepassing, motiveer uw antwoord (zodanig per C-deel) met
- 1) het benoemen van de belangrijkste uitkomstvariabele;
 - 2) de aard van deze uitkomstvariabele (dichotoom, continu, ...);
 - 3) de door u gekozen power (minimaal 80% - maximaal 90%, afwijkingen beargumenteren), de mate van onbetrouwbaarheid of type I fout, de grootte van het gewenste effect en een maat voor de spreiding (denkt u bij een pilotstudie aan Cohen's effect size*);
 - 4) (eventueel) een gedetailleerde methodologische opzet inclusief groepsgrootte (n) en specificatie van groepen (tabel).

*Voor informatie over bovenstaande verwijst de DEC u graag naar het interne rapport Sample Size Determination van dr. I. van der Tweel van het Centrum voor Biostatistiek op te vragen via SecretariaatBiostatistiek@umcutrecht.nl.

The most important variables in this study are to find which gains (rewards) and losses (time penalties) are appropriate. Thus which reward values will produce a preference and which time penalty (duration and frequency) is appropriate to induce a change in choice behavior over time.

It is not yet possible to do a power analysis for this study as we don't yet know the standard deviation and variation to expect for animals in this task. A previous study by [redacted] using a two-operant choice task as we have proposed found a preference for predictable reward over unpredictable in gilts using 9 animals. We have therefore chosen to test the same number of animals (n=9).

Reactie DEC op bovenstaande, verwerkt in het advies aan de vergunninghouder:

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 ontvangt graag nog wel uw reactie op het volgende punt:

- De DEC ontvangt na afloop van het onderzoek graag een terugrapportage, met daarin o.a. vermeld of het door u aangevraagde aantal dieren correct was.

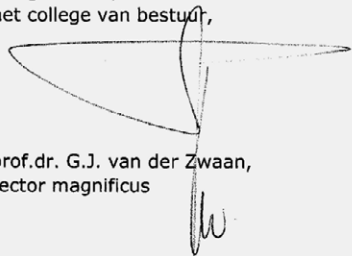
In Utrecht passeren alle adviezen van de DEC de vergunninghouder. De vergunninghouders tekenen zelf de toestemmingsbrieven. Indien noodzakelijk wordt door de DEC aan de vergunninghouder een aanvullende toelichting gegeven op een advies. Zie de toestemmingsbrief van de vergunninghouder hieronder m.b.t. deze aanvraag.

Op 11 mei 2011 heeft de dierexperimentencommissie (DEC) aan het college van bestuur advies uitgebracht over uw onderzoeksproject *Developing a decision-making task for pigs*, DEC nummer 2011.1.04.046. 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.

Het college 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.

Hoogachtend,
het college van bestuur,

prof.dr. G.J. van der Zwaan,
rector magnificus



Casus 2: De draagbare kunstnier

Lekensamenvatting

Titel studie: (Pilot) trials met
prototypen draagbare kunstnier
DEC nummer: 2011.II.05.093
(was 2009.II.12.135)

De draagbare kunstnier (kamer II)

Achtergrond: Wereldwijd zijn er ruim anderhalf miljoen patiënten waarvan de nieren hun functie geheel of bijna geheel verloren hebben. De verwachting is dat dit aantal de komende jaren nog verder zal toenemen vanwege de vergrijzing van de bevolking in met name de westerse landen en het toenemende aantal patiënten met suikerziekte, een voorname oorzaak van het falen van nieren. Deze patiënten blijven in leven door middel van dialyse, het zuiveren van het bloed met een machine. Hierbij raakt

de patient ook overmatig vocht kwijt. Deze behandeling is zeer intensief, patiënten moeten 3x per week 4 uur dialyseren in het ziekenhuis.

Doel/hypothese: De ontwikkeling van een draagbare kunstnier zodat patiënten 24 uur per dag (thuis) kunnen dialyseren. Zij zijn hiermee veel wendbaarder dan met de huidige dialysetechnieken. Er zal ook een gezondheidswinst geboekt worden.

Opzet van onderzoek: 1 tot 5x per week zal in bij een gezonde geit een paar uur per dag een draagbare kunstnier in een zadel op de rug geplaatst worden. Deze wordt aangesloten op een infuuslijn in de hals van de geit. Zo krijgen de onderzoekers een indruk van de werking van het apparaat. Indien dit goed gaat, zullen de onderzoekers door een operatie van de geit een patient maken met nierfalen. Zo kunnen zij onderzoeken of het apparaat ook bij een dialysepatient gebruikt kan worden. Vanwege de risico's die met de ontwikkeling van een medisch apparaat gepaard gaan, is het niet verantwoord dit direct op patiënten te testen. Vanwege de grootte van een geit en de toegankelijkheid van de bloedvaten is dit dier geschikt voor deze proeven.



Geit met draagzak

In mei 2011 heeft de DEC een positief advies afgegeven voor het gebruik van 1 geit voor bovenstaand onderzoek. Een paar maanden later kwam het onderstaande verzoek bij de DEC binnen:

Bijgaand een verzoek van [REDACTED] voor een aanpassing in zijn onderzoek onder DECnr. 2011.II.05.093. Het betreft een verzoek voor maximaal 10 maal bloedafname (2-3 liter per keer) bij evenzoveel koeien t.b.v. enkele in-vitro bepalingen en verdere optimalisatie van de draagbare kunstnier alvorens deze bij de geit in gebruik te nemen. De bloedafname zal gepaard gaan met gering ongerief.

Ik heb geen bezwaar tegen deze wijziging en adviseer de DEC een 10 extra koeien toe te kennen t.b.v. het afnemen van 2-3 liter bloed per afname. Echter, aangezien dit verzoek het mandaat van de proefdierdeskundigen te boven gaat (extra ongerief t.g.v. de bloedafname) leg ik dit verzoek met mijn positief advies voor aan de DEC **ter bespreking tijdens de vergadering van DEC Kamer II op woensdag 6 juli 2011**. Indien mijn advies wordt overgenomen, zal de DEC de onderzoeker hiervan op de hoogte stellen.

Reactie DEC op verzoek:

Onderzoeksplan : (Pilot) trials met prototypen draagbare kunstnier
DEC-nummer : 2011.II.05.093
Deelvergunningsnr. : 11547
Advies d.d. 06-07-11 : Aangehouden, ambtelijk afhandelen mogelijk na advies art. 14 deskundige
Aantal en soort : n.v.t.
Geldstroom : intern
Status : betreft kleine wijziging. Deze wijziging valt binnen de toestemming van de vergunninghouder

Behandeling:

- ☒ in DEC-vergadering d.d. 6 juli 2011
- ☒ na advies proefdierdeskundige
- ☐ ambtelijke afhandeling
- ☐ anders:

Advies en voorwaarde(n):

De DEC is op dit moment nog niet in staat om uw verzoek van een advies te voorzien, omdat er wellicht een alternatief voor deze dierproef beschikbaar is.

De DEC verzoekt u eerst uit te zoeken of bloed van het slachthuis verkregen en gebruikt kan worden en hierover in contact te treden met de proefdierdeskundige. Van dit gesprek ontvangt de DEC graag een terugrapportage op grond waarvan de DEC een advies zal uitbrengen.

Reactie onderzoeker op verzoek van de DEC:

Vanochtend heb ik zoals afgesproken bij een slachthuis in Maarssen 3 liter koeienbloed opgehaald. Helaas bleek het dialysemembraan dat we gebruiken in onze proefopstelling binnen enkele minuten verstopt te raken met als gevolg een afname van de bloedflow van 120 ml/min naar +/- 50 ml/min. Hierop hebben we het bloed gefiltreerd waarbij we enkele kleine stolsels en stukjes huid hebben weggevangen. Bij centrifugeren van het bloed bleek er echter - mogelijk ten gevolge van de filtratie - massale hemolyse op te zijn getreden: het plasma was bij onze nulmeting aan het begin van de proef helder oranje, nu was het aardbeirood. Omdat deze experimenten vooral bedoeld zijn om hemolyseparameters te bepalen, lijkt het materiaal dat we van het slachthuis verkrijgen niet geschikt: niet de afname is traumatisch (voor de erytrocyten dan), maar wel de behandeling die we daarna moeten doen om het bloed in bruikbare conditie te krijgen.

Zouden we voor de volgende experimenten toch gebruik mogen maken van de koeien die gehuisvest zijn bij landbouwhuisdieren?

Reactie van de proefdierdeskundige:

Ik constateer uit je beschrijving van de test met het bloed uit het slachthuis, dat dit bloed niet de kwaliteit heeft noch een filtratiebehandeling toelaat die nodig is om de kunstnier op een adequate manier in-vitro te kunnen onderzoeken. Daarmee is voldaan aan de voorwaarden van de DEC. Helaas rest geen andere optie dan een poging te wagen met ongecontamineerd veneus bloed dat kort tevoren is afgenomen bij een koe van het departement Gezondheidszorg van Landbouwhuisdieren, Faculteit Diergeneeskunde.

Op grond van het mandaat mij verleend door de DEC, geef ik je hierbij toestemming om bij één koe maximaal 3 liter bloed te (laten) tappen. Vervolgens kan met dit bloed een tweede test uitgevoerd worden. Graag ontvang ik van de bevindingen van deze test wederom een terugrapportage. Indien het testen van de kunstnier met vers veneus getapt bloed wel succesvol blijkt te verlopen, zal ik toestemming verlenen voor de resterende bloedafnames bij maximaal 9 koeien.

Reactie onderzoeker:

Bijgevoegd een excelsheet met voorlopige resultaten (van het UVDL) uit ons experiment met bloed verkregen middels venapunctie bij een (levende) koe. Het op deze manier verkregen bloed is goed bruikbaar: de LDH waarden (controle en verloop) van het bloed duiden op minimale hemolyse in het controle monster. Gedurende de proef treedt er duidelijk hemolyse op waarvan de oorzaak waarschijnlijk in het gebruikte pompje ligt, dit gaan we verder onderzoeken. Voorts hebben we ditmaal geen problemen gehad met verstopping van het dialysemembraan oid.

Concluderend zijn we tevreden met dit bloed. We zouden dan ook graag gebruik willen maken van de overige (maximaal 9) venapuncties en vragen daarvoor jullie goedkeuring.

Voor dit laatste verzoek is een positief advies afgegeven.

Bijlage 1.1

REGLEMENT

Dierexperimentencommissie 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 de Dierexperimentencommissie Utrecht, hierna te noemen DEC Utrecht, in te stellen, welke zal worden geregeerd door het volgende reglement:

artikel 1 - taak

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

artikel 2 – bevoegdheden

1. De DEC Utrecht 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.
2. De DEC Utrecht 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 3 - samenstelling

1. De DEC Utrecht bestaat uit een aantal 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. ten minste zeven leden waarbij het bepaalde onder punt 2 van toepassing is. Daarbij geldt tevens dat voor ten minste twee van deze zeven leden het bepaalde onder a van toepassing is. Dit betekent dat ten minste drie leden van de DEC-kamer, waaronder de voorzitter, niet in een arbeidsverhouding tot de vergunninghouder staan aan welke advies wordt uitgebracht.
2. Van iedere kamer van de DEC Utrecht 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 maximaal twee 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 studentlid, inhoudsdeskundige op het gebied van het onderwijs. Voor de eisen aangaande de deskundigheid van de leden wordt uitgegaan van de criteria zoals vastgelegd door de NVDEC.
3. Ten minste twee van de leden zijn niet betrokken bij dierproeven.
4. De proefdierdeskundige neemt als adviseur zonder stemrecht deel aan de beraadslagingen van de DEC.

artikel 4 - benoeming

1. De voorzitter van de DEC Utrecht wordt in functie benoemd door de vergunninghouders (UU en UMC Utrecht).
2. De leden van de DEC Utrecht worden in functie benoemd door één van de vergunninghouders (UU of UMC Utrecht). Kandidaat-DEC-leden worden voorgedragen door de voorzitter van de DEC aan de vergunninghouder.
3. Een benoeming geschiedt voor de periode van 3 jaar. Herbenoeming is mogelijk.
4. De voorzitter en leden van de DEC Utrecht, die niet in dienst zijn van de UU of het UMC Utrecht, ontvangen een nader vast te stellen tegemoetkoming voor hun werkzaamheden.

artikel 5 - grondslag toetsing dierproeven

1. De DEC geeft in haar advies over een voorgenomen proef een oordeel over de afweging van het ongerief voor de proefdieren tegen het met de proef te dienen maatschappelijk en/of wetenschappelijk belang. Deze beoordeling wordt gedaan aan de hand van een onderzoeksplan, dat tevoren wetenschappelijk moet zijn goedgekeurd.
2. De DEC toetst elke voorgenomen dierproef aan de hand van het desbetreffende onderzoeksplan met inachtneming van het bepaalde in de wet:
 - a. inzake het doel van de proef (art. 2, tweede en derde lid);
 - b. inzake de bepaling van de wijze van uitvoering van de proef (art. 9);

- c. inzake alternatieven voor de proef, waaronder begrepen uitvoering van de proef met minder proefdieren en/of minder ongerief voor de proefdieren (art. 10);
- d. inzake zeer ernstig ongerief voor de proefdieren (art. 10b);
- e. inzake het verrichten van dierproeven in relatie tot ontwikkelen en/of testen van cosmetica (art. 10d);
- f. inzake het verrichten van dierproeven met inzet van mensapen (art. 10e);
- g. inzake de herkomst van de proefdieren (art. 11);
- h. inzake de verzorging en behandeling van de proefdieren (art. 12);
- i. inzake het beperken van het ongerief voor de proefdieren (art. 13).

artikel 6 - 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 7 - werkwijze

1. De DEC Utrecht stelt haar adviezen vast in een vergadering waarin ten minste 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 Utrecht bepaalt op welke wijze het onderzoeks- of onderwijsplan aan de DEC ter advisering wordt voorgelegd met inachtneming van het terzake geldende Wettelijke Voorschrift.
4. De DEC Utrecht 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 Voedsel- en Warenautoriteit uitgegeven richtlijnen en "Codes of Practice" als uitgangspunt bij de toetsing.
5. De DEC Utrecht kan de onderzoeker en eventueel andere deskundigen uitnodigen om ter vergadering een toelichting te geven op de aanvaag.
6. De DEC Utrecht 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.
7. Alvorens een negatief advies uit te brengen over een voorgenomen dierproef, hoort de DEC Utrecht de desbetreffende onderzoeker.
8. De DEC Utrecht geeft een positief advies af voor de duur van een jaar.
9. De DEC Utrecht vergadert niet in het openbaar. De voorzitter van de DEC Utrecht wordt in functie benoemd door de vergunninghouders (UU en UMC Utrecht).
10. De DEC Utrecht kent een huishoudelijk reglement. Dit is een nadere uitwerking van het reglement met betrekking tot de werkwijze van de DEC Utrecht. Het daarin bepaalde is niet in strijd met dit reglement. Het huishoudelijk reglement wordt vastgesteld in de plenaire vergadering van alle kamers.

artikel 8 – bijzondere regelingen

De DEC Utrecht heeft twee nadere regelingen getroffen:

1. Procedure beoordeling onderwijsaanvragen.

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

Voor aanvragen t.b.v. onderwijs met inschatting maximaal ‘gering/matig ongerief’ 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 Utrecht 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 voor de komende 12 maanden,
 - c. hoeveel dieren er nodig zijn voor de komende 12 maanden. Dit aantal dient in het geval van een wijziging goed te worden onderbouwd.
- ii. Indien een wijziging van het protocol leidt tot een verhoging van het ongerief voor de dieren tot meer dan ‘gering/matig’, 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 routinematig karakter.

Aanvragen voor onderzoek, dat gebruik maakt van routinematige handelingen zoals immunisatieprocedures of bij gebruik van beeldvormende technieken, worden op eenzelfde wijze en onder dezelfde voorwaarden behandeld als onderwijsaanvragen, zoals genoemd in artikel 8, punt 1, met dien verstande dat deze aanvragen betrekking mogen hebben op onderzoek met inschatting maximaal ‘matig ongerief’.

artikel 9 - informatie en geheimhouding

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

artikel 10 - verslag

De DEC Utrecht brengt jaarlijks voor 1 april een verslag uit van haar samenstelling, werkzaamheden en uitgebrachte adviezen in het voorgaande kalenderjaar aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, en zendt een afschrift daarvan aan de Raad van Bestuur van het UMC Utrecht en het College van Bestuur van de Universiteit Utrecht. Daarnaast wordt het jaarverslag geplaatst op de website van de DEC Utrecht. Voor verslaglegging dient het format van de NVDEC als lijdraad.

artikel 11 – ondersteuning

De DEC Utrecht wordt bijgestaan door een ambtelijk secretaris, die geen lid is van de DEC Utrecht en aangewezen is door een van de vergunninghouders, en wordt ondersteund door een procescoördinator.

Utrecht, januari 2011

Bijlage 1.2

Samenstelling DEC Utrecht, december 2011

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, vice-voorzitter, niet gebonden
- Lid Alternatieven/Bescherming, niet gebonden
- Lid Dierproeven/Bescherming, gebonden **
- Lid Dierproeven, 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
- Lid Dierproeven**, gebonden
- 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 geregistreeerde stoffen.

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

2

Lekensamenvattingen

Lekensamenvattingen 2011

Kamer I

Beeldvorming,
Gedrag en Hersenen,
GGO's

Vergadering 12 januari 2011

Titel studie: Intra-uteriene groei van biggen

DEC nummer: 2011.I.01.001

Het echoscopisch onderzoeken van ongeboren biggen t.b.v. het opbouwen van een kennisdatabase

Achtergrond: Er is momenteel nog weinig kennis over intra-uteriene groei van ongeboren biggen. Om vroegtijdige matige groei op te kunnen sporen bij ongeboren biggen is het zinnig een non-invasieve methode te ontwikkelen waarbij dit wel of in ieder geval beter mogelijk is. Door bij vele dieren parameters te meten als hoofdomtrek en bovenbeenlengte kan een 'standaard' worden opgesteld en daarmee kan een afwijkend dier worden opgespoord.

Doel/hypothese: Het opbouwen van een database met gegevens over vele ongeboren biggen.

Opzet van onderzoek: Uit een groep van 150 drachtige zeugen zullen random regelmatig dieren worden gekozen welke uitwendig (door de buikwand heen) gescand zullen worden, zoals bij zwangere vrouwen. Dit neemt ca. 1-1,5 uur in beslag. Alleen enkele van de biggen zullen worden gemeten en er zullen zeugen gekozen worden in diverse stadia van de dracht. De bevindingen zullen worden opgeslagen in een database.

Titel studie: Behavioral characterisation of Npy2r knock down mice in relation to anorexia nervosa phenotypes (GGO)

DEC nummer: 2011.I.01.002

Doel/belang: Deze aanvraag betreft het maken van een genetisch gemodificeerd organisme (GGO), een bijzondere muis, voor onderzoek naar eetstoornissen. Eetstoornissen zijn complexe psychiatrische aandoeningen. Patiënten die aan deze aandoeningen lijden, vertonen allerlei gedragseigenschappen, 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 heeft een sterftecijfer van 10-15%. Het is belangrijk de oorzaak van die ziektebeelden te begrijpen voor de ontwikkeling van een betere behandeling. In dit onderzoek bij muizen wordt de bijdrage van een specifieke gen onderzocht in gedrag gerelateerd aan eetstoornissen.

Titel studie: Validation of an implantable electrode design

DEC nummer: 2009.I.03.017

De natuurlijke kunstmatige hand: validatie van een implanteerbaar elektrode ontwerp

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

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

Opzet van onderzoek: Het doel is om aan te tonen dat eerder behaalde in vitro resultaten kunnen worden gereproduceerd in levende ratten. De experimenten houden in dat de linker ischiadicuszenuw (sciatic nerve) wordt doorgesneden

om te onderzoeken of de verwachte hergroei in het implantaat plaatsvindt. Op verschillende periodes na de implantatie zullen de proefdieren worden geëuthanaseerd om de hergroei en eventuele immuunreacties in detail te kunnen onderzoeken. De validatie van het implantaat kan alleen op levende proefdieren worden uitgevoerd.

Titel studie: Hemisferectomie na focale epilepsie: integriteit contralaterale hemisfeer DEC nummer: 2011.I.01.003

Achtergrond: Door middel van epilepsiechirurgie worden kinderen met epilepsie effectief behandeld. Een van de mogelijkheden om locatie gerelateerde epilepsie te behandelen is het verwijderen of ‘totaal losmaken’ van de aangedane hersenhelft (hierdoor wordt deze hersenhelft uitgeschakeld).

Een dilemma bij deze ingreep is echter de keuze voor een vroege dan wel een late operatie. Vroeg opereren (op jonge leeftijd) is veel gecompliceerder dan opereren op latere leeftijd. Echter, de schade die ontstaan is in de overblijvende hersenhelft is dan waarschijnlijk ook kleiner. Hoe beter deze overblijvende hersenhelft functioneert, hoe groter de kans op herstel.

Doel/hypothese: Het in kaart brengen van schade in de gezonde hersenhelft na het verwijderen van de hersenhelft waar de epilepsie zich bevindt, in juveniele en adolescente ratten.

De onderzoekers verwachten dat de schade groter is in ratten die epilepsie hebben (in tegenstelling tot controles) en ook groter is in adolescente ratten (in tegenstelling tot juveniel).

Opzet van onderzoek: Locatie gerelateerde, niet-behandelbare, epilepsie veroorzaakt afwijkingen in witte stof van de andere hersenhelft. Hersenchirurgie veroorzaakt ook schade in het overgebleven gebied. Met een gevoelige MRI-acquisition (Diffusion Tensor Imaging) kunnen de onderzoekers de samenstelling van witte stof banen in kaart brengen, zonder de ratten te hoeven doden. Om de gevoeligheid te verhogen zal een uitbreiding van DTI, namelijk Diffusion Kurtosis Imaging gebruikt worden. Verder zullen de ratten meerdere malen in de loop van de tijd gescanned worden zodat de onderzoekers verschillen tussen de groepen makkelijker kunnen detecteren.

Titel studie: Neuronal network behaviour resulting from deep brain stimulation DEC nummer: 2011.I.01.004

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

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 de toepassing van diepe hersenstimulatie. In deze experimenten wordt onderzocht hoe dit tot stand komt en wat de rol is van neurotransmitters zoals dopamine, een stof benodigd voor een goede communicatie tussen de hersencellen.

Opzet van onderzoek: Om een brug te slaan tussen modellen van hersengebieden (in de gezonde 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 elektrode-arrays waarop plakjes van hersenen afkomstig van ratten worden geplaatst.

Titel studie: De rol van de serotonine transporter in LPS-geïnduceerde anhedonie.

DEC nummer: 2011.I.01.005

De rol van de serotonine transporter en immuunactivatie in depressie

Achtergrond: De serotonine transporter zorgt ervoor dat serotonine, een stofje in de hersenen dat een rol lijkt te spelen bij depressie, na afgifte weer snel door de hersencellen wordt opgenomen. Mensen met een verminderde functie van deze transporter, zijn gevoeliger voor het ontwikkelen van een depressie. Stoffen van het immuunsysteem stimuleren de functie van de transporter en leiden tot depressieachtig gedrag. Opvallend is dat antidepressiva die de serotonine transporter remmen, leiden tot verminderd depressief gedrag. Mogelijk zijn ratten met een levenslange verminderde of volledige afwezigheid van de transporter gevoeliger voor het ontwikkelen van een depressie na activatie van het immuunsysteem.

Doel/hypothese: Uitzoeken wat de rol is van de serotonine transporter bij depressie die wordt opgewekt door activatie van het immuunsysteem.

Opzet van onderzoek: In dit onderzoek vergelijken de onderzoekers verschillende ratten met elkaar. Ze willen kijken of ratten met een genetische afwijking (waardoor de serotonine transporter niet actief is) anders reageren op activatie van het immuunsysteem dan ratten die afwijking niet hebben of ratten die gedurende 2 weken zijn behandeld met antidepressiva die de serotonine transporter remmen.

De onderzoekers meten de mate van het onvermogen om van iets fijns te genieten (depressieachtig gedrag) en ze meten de veranderingen van signaalstofjes in de hersenen en de veranderingen van immuunstofjes in het bloed en hersenen die optreden na activatie van het immuunsysteem.

Titel studie: Herstel van de auditieve zenuw middels toediening van neurotrofe factoren in het middenoor

DEC nummer: 2011.I.01.006

Achtergrond: Mensen met ernstig gehoorverlies kunnen in aanmerking komen voor een cochleair implantaat. Dit houdt in dat er een elektrode wordt geïmplantéerd in het slakkenhuis, 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.

Doel/hypothese: Ontwikkeling en toepassing van een klinisch toepasbare lokale toedieningsmethode van BDNF ter bevordering van de integriteit van de gehoorzenuw na doofheid door schade aan het slakkenhuis (de cochlea).

Opzet van onderzoek: Cavia's worden doof gemaakt middels een eenmalige injectie met kanamycine (antibioticum) en furosemide (lis-diureticum). Na 2 weken wordt een gaatje in het ronde venster membraan gemaakt en worden Gelfoam gedrenkt in een neurotrofe factor oplossing en vervolgens een elektrode op het ronde venster geplaatst. De gehoorfunctie van de cavia's wordt wekelijks geregistreerd gedurende maximaal 4 weken en op vooraf vastgestelde tijdstippen worden de cavia's geëuthanaseerd en bewerkt voor verder histologisch onderzoek. In microscopische preparaten wordt gekeken hoeveel van de voor het gehoor belangrijke cellen verloren zijn gegaan (zintuig- en zenuwceltellingen).

Titel studie: Upregulating GRK2 inhibits the prolonged hyperalgesia after priming

DEC nummer: 2011.I.01.007 (was 2009.I.10.088)

Opregulatie van GRK2 om chronische pijn te voorkomen

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: De onderzoekers hebben eerder laten zien dat een te laag gehalte van het molecuul GRK2 chronische pijn kan veroorzaken. Nu willen ze onderzoeken of verhogen van GRK2 gebruikt kan worden als therapie om chronische pijn te voorkomen.

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. De onderzoekers weten dat dit er ook voor zorgt dat de hoeveelheid GRK2 in zenuwcellen in de poot lager wordt. Daarom krijgen de muizen een behandeling die het gehalte aan GRK2 herstelt.

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

DEC nummer: 2010.I.01.020

Overexpressie van groeifactoren door mesenchymale stamcellen als therapie voor hypoxisch-ischemische hersenschade
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 dat de schade nog steeds groot is. Door de twee therapieën te combineren wordt 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, wordt de mate van schade in de hersenen bepaald. De complexe interactie tussen mesenchymale stamcellen en het milieu in de hersenen na schade is niet na te bootsen in een in vitro systeem of een computermodel.

Titel studie: Effecten van hoogfrequente stimulatie op het onderdrukken van een habit

DEC nummer: 2011.I.01.008

Effecten van hoogfrequente stimulatie op het onderdrukken van niet-doelgericht gedrag

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 behandeling van verslaving en obesitas.

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

Doel/hypothese: Het onderzoeken van de mogelijkheid om HFS te gebruiken voor het onderdrukken van niet-doelgericht gedrag. Dit is gedrag dat initieel uitgevoerd wordt met een specifiek doel, maar na verloop van tijd een handeling wordt uit gewoonte zonder dat daarbij het oorspronkelijke doel nog van belang is.

Opzet van onderzoek: Ratten wordt een taak aangeleerd waarin zij op een pedaal kunnen drukken om een suikerbrokje te krijgen. Door deze dieren langdurig te trainen zullen zij steeds meer uit gewoonte blijven drukken. Als het suikerbrokje namelijk niet meer gegeven wordt zullen zij de taak gewoon nog blijven uitvoeren. Dit wordt een habit of gewoonte genoemd en wordt als model gebruikt voor o.a. verslaving en dwangstoornissen. Betrokkenheid van zekere hersengebieden wordt onderzocht d.m.v. hoogfrequente stimulatie van deze gebieden. De inzet van proefdieren is noodzakelijk omdat dit pre-klinisch onderzoek niet in mensen kan worden uitgevoerd. Daarnaast kan alleen in een intact dier complex gedrag beschreven worden.

Titel studie: Pilot study: induction of intracranial aneurysms in a rat model and determination of growth rate of these aneurysms using MRI
DEC nummer: 2011.I.01.009

Het vastleggen van de mate van groei van aneurysmata in het hoofd die hersenbloedingen kunnen veroorzaken

Achtergrond: Een subarachnoïdale bloeding ontstaat door het barsten van een aneurysma (vaatwanduitstulping) in het hoofd. Het komt bij relatief jonge patiënten voor en is een oorzaak van sterfte en handicap. Een dergelijke bloeding is relatief zeldzaam, maar ongebarsten aneurysmata komen wel vaak voor. Dit betekent dat niet alle ongebarsten aneurysmata in het hoofd een bloeding zullen veroorzaken. Op dit moment kan nog onvoldoende voorspeld worden welke ongebarsten aneurysmata een grote kans hebben om een bloeding te veroorzaken. Als deze kennis wel voor handen komt dan weten de artsen beter welke ongebarsten aneurysmata daadwerkelijk behandeld moeten worden om daarmee bloedingen te voorkomen.

Doel/hypothese: De onderzoekers gaan kijken of ze met een methode beschreven in de wetenschappelijke literatuur aneurysmata in het hoofd van ratten kunnen opwekken. Het opwekken van de aneurysmata zal worden vastgelegd met behulp van een MRI scanner. Daarnaast zal er gekeken worden of gedurende de tijd van het onderzoek met behulp van de MRI scanner de mate van groei van deze aneurysmata vastgelegd kan worden.

Opzet van onderzoek: Allereerst zal de onderzoekers proberen een aneurysma in het hoofd van een rat op te wekken door het onderbinden van een halsslagader, het opwekken van een hoge bloeddruk en een dieet met een stofje dat de vaatwand zwak maakt. Ze weten dat op deze manier aneurysmata in de loop van 3-4 maanden ontstaan. De onderzoekers zullen gedurende deze tijd elke maand (dus maand 1, 2, 3 en 4) de ratten in de MRI scanner leggen om te kijken of de diameter van de vaten lokaal veranderd, wat betekent dat er aneurysmata ontstaan. Als het inderdaad lukt om een aneurysma in hoofd van een rat op te wekken zullen de onderzoekers de grootte van de aneurysmata die ontstaan elke maand vastleggen om daarmee de mate van groei van de aneurysmata te bepalen.

Titel studie: Neurobiologie van keuzegedrag en de relatie tot alcoholverslaving
DEC nummer: 2011.I.01.010

Neurobiologie van impulsief handelen en de relatie tot alcoholverslaving

Achtergrond: Een hoge mate van impulsief gedrag gaat vaak gepaard met verslavingsproblematiek. Impulsief gedrag blijkt een voorspellende factor te zijn voor problematisch drugsgebruik, maar de inname van drugs kan op zijn beurt ook de mate van impulsiviteit beïnvloeden. De neurobiologische processen die de samenhang tussen impulsiviteit en verslaving bepalen zijn nog onbekend. In dit experiment wordt onderzocht of impulsiviteit de consumptie van alcohol en de ontwikkeling van alcoholverslaving kan beïnvloeden, of alcoholgebruik de mate van impulsiviteit kan beïnvloeden en welke neurobiologische processen hieraan ten grondslag liggen.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is opheldering te geven over de neurobiologie van impulsief keuzegedrag in relatie tot alcoholverslaving. De hypothese is dat impulsief gedrag de gevoeligheid voor alcoholverslaving beïnvloedt en vice versa door beïnvloeding van dezelfde systemen in de hersenen.

Opzet van onderzoek: Enerzijds zal de mate van alcoholgebruik door hoog impulsieve en laag impulsieve ratten worden vergeleken. Daarnaast wordt de invloed van alcoholgebruik op impulsiviteit bepaald. Door farmacologische behandelingen en onderzoek naar het hersenweefsel van deze ratten wordt bovendien onderzocht welke neurobiologische mechanismen de relatie tussen impulsiviteit en alcoholgebruik kunnen verklaren.

Titel studie: Effects of low birth weight on mood state & judgement bias in piglets

DEC nummer: 2011.I.01.011

Effecten van een laag geboortegewicht op de emotionele staat en op systematische beoordelingsfouten bij biggen

Achtergrond: Hoe dieren hun omgeving interpreteren kan een maat opleveren voor het beoordelen van hun welzijn. Onderzoek heeft aangetoond dat mensen in een meer negatieve stemming de dingen en gebeurtenissen om hen heen negatiever beoordelen (bv. het glas is half leeg). Het is mogelijk, deze beoordelingen te gebruiken om de emotionele staat van een dier te meten. Bij mensen beïnvloedt een laag geboortegewicht de emotionele ontwikkeling. Bij varkens komen tomen met een of meerdere biggen met een laag geboortegewicht vaak voor. Het aangevraagde experiment zal de onderzoekers in staat stellen te onderzoeken of biggen met een laag geboortegewicht niet eenduidige gebeurtenissen als positief of negatief ervaren.

Doel/hypothese: Biggen met een laag geboortegewicht maken negatievere systematische beoordelingsfouten met betrekking tot ambigue gebeurtenissen dan biggen met een normaal geboortegewicht. Milde frustratie zal deze systematische beoordelingsfout bij biggen met laag geboortegewicht sterker vergroten dan bij biggen met een normaal geboortegewicht. Opzet van onderzoek: 6 biggen met een normaal geboortegewicht en 6 biggen met een laag geboortegewicht worden ingezet. De dieren worden getraind om 4 beloningen te verdienen na presentatie van een positief signaal, en 1 beloning na presentatie van een negatief signaal. Zodra de dieren deze taak correct en consistent uitvoeren worden er ambigue signalen aangeboden, die tussen het positieve en het negatieve signaal liggen waarop ze eerder werden getraind. De mate waarin ze op deze ambigue signalen meer reageren alsof ze het positieve signaal aangeboden kregen, of reageren alsof the het negatieve signaal aangeboden kregen, dient als indicatie voor de emotionele status van de biggen.

Titel studie: Zoeken naar koortsconvulsie gevoeligheidsgenen

DEC nummer: 2011.I.01.012

Het identificeren van koortsconvulsie gevoeligheidsgenen in muizen

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

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

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

Titel studie: Corticosteron en keuzegedrag bij mannelijke Wistar-ratten: genomische effecten en consolidatie
DEC nummer: 2011.I.01.013

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. De verschillen zijn tevens stressafhankelijk. 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 diemodel van de betreffende keuzetaak. Het blijkt dat hierbij in mensen en ratten dezelfde 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 neuronale regulering beter te kunnen bestuderen.

Titel studie: G-eiwit gekoppelde receptoren en synaptische integratie in het midbrein
DEC nummer: 2010.I.03.048

Effect van cannabinoiden en opiaten op de activiteit van dopamine neuronen in het midbrein

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 wordt bestudeerd 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 de werking van het cannabinoid- en opiaatsysteem specifiek in het echte zenuwstelsel van belang is om kennis op te doen over de rol van deze systemen in verslaving. Vooralsnog 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: De lateralisatie van geheugen bij volwassen zebra's DEC nummer: 2011.I.01.015

Het belang van een asymmetrisch brein onderzocht in volwassen zebra's

Achtergrond: Vogels leren zang, net als wij mensen onze taal, van hun ouders tijdens een gevoelige periode. Ook in de hersenen van vogels gebeuren vergelijkbare processen bij het onthouden en het gebruiken van taal. Het gebruik van de linkerhersen helft voor taal zoals bij mensen lijkt ook voor vogels belangrijk te zijn. In het laboratorium is aangetoond dat jonge zebra's hun linkerhersen helft meer gebruiken dan hun rechterhersen helft bij het onthouden van het liedje van hun vader (de tutor). De onderzoekers verwachten dat volwassen vogels ook dit verschil vertonen, vooral de vogels met een goed geheugen. Dat zou een voordeel voor het gebruik van de linkerhersen helft bij geheugen van taal aantonen.

Doel/hypothese: Met dit onderzoek willen de onderzoekers aantonen dat het gebruiken van de linkerhersen helft voordelig is voor geheugen van zang in zebra's.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers meten de hersenactiviteit bij volwassen vogels nadat zij het liedje van hun vader horen. Ze vergelijken de resultaten van de linkerhersen helft met die van de rechterhersen helft. Daarbij vergelijken ze de resultaten van mannetjes die goed hun liedje hebben geleerd - en dus een sterk geheugen hebben - met dieren die slecht hun liedje hebben geleerd. Dit zal aantonen of volwassen vogels een asymmetrisch brein hebben voor geheugen en of dat voordelig is voor deze vogels. Dit is informatief voor zowel geheugenprocessen bij mensen, als perceptie van spraak. Dit kan worden toegepast bij ziektes en afwijkingen waarbij problemen ontstaan met het geheugen of taal.

Titel studie: Het belang van slaap voor geheugen onderzocht in vrouwelijke zebra's DEC nummer: 2011.I.01.016 (was 2010.I.10.230)

Het belang van slaap voor geheugen onderzocht in volwassen vrouwelijke zebra's

Achtergrond: Zangvogels leren hun liedje van hun vader. Vrouwtjes, die zelf niet zingen, leren wel dit liedje te herkennen. Ook onthouden ze het liedje van hun partner. 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). In dit onderzoek willen de onderzoekers de activiteit van de hersenen onderzoeken bij vrouwelijke zebra's, die bezig zijn met het leren van het liedje van hun partner. 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 hersengebieden (specifiek CMM en NCM) voor het ontwikkelen van zanggeheugen tijdens de slaap. De verwachting is dat zebra's die het liedje aan het leren zijn een hogere activiteit in die gebieden vertonen tijdens de slaap dan dieren die het liedje al onthouden hebben.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers laten vrouwtjes het liedje van een nieuwe partner 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 ook welke factoren belangrijk zijn voor het ontwikkelen van taal bij kinderen.

Vergadering 9 februari 2011

Titel studie: Farmacologische en toxicologische eigenschappen van Ionkanalen

DEC nummer: 2007.I.10.113

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

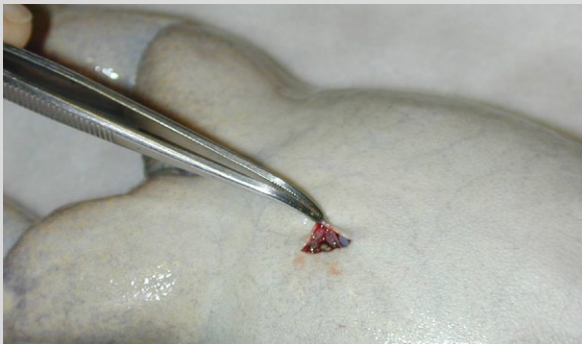
Doel/hypothese: Hypothese is dat medicijnen en milieucontaminanten de binding van de lichaamseigen signaalstoffen aan de ionkanalen kunnen remmen en zo dus de signaalontvangst verstoren, met als gevolg verstoorde communicatie tussen zenuwcellen.

Opzet van onderzoek: De ionkanalen kunnen tot expressie worden gebracht in onbevuchte (*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.

*De Xenopus (Afkomstig uit het Grieks, xeno = vreemd, pou = voet) is een geslacht van in het water levende kikkers afkomstig uit Afrika ten zuiden van de Sahara. Er zijn 19 soorten, die gezamenlijk bekend staan onder de noemer Afrikaanse reuzenklaauwkikker. De meest bekende soort dat behoort tot dit geslacht is de **Xenopus laevis**, dat vaak wordt bestudeerd als een modelorganisme.*

Alle soorten klaauwkikkers hebben een afgeplat, enigszins eivormig en gestroomlijnd lichaam en een zeer gladde huid (vanwege een beschermende slijm omhulsel). Ze worden ongeveer 12 centimeter lang en zijn makkelijk te herkennen aan de grote zwemvliezen aan de achtertenen en aan de ogen die bovenop de kop staan. De voorpoten hebben geen zwemvliezen, maar 4 lange spitse vingers. Omdat een klaauwkikker geen tong heeft, moet de prooi met de voorpoten in de keel worden geduwd. De kikkers zijn allemaal uitstekende zwemmers. Drie van de tenen aan elke voet vormen opvallende zwarte klauwen. Vandaar de naam, klaauwkikker.





Een *Xenopus* is een populair modelsysteem voor gen- en eiwitexpressie en knock-out studies. *Xenopus laevis* wordt vooral veel gebruikt vanwege zijn oöcyten, die tijdens de rijping (maturatie) uitgroeien tot de eitjes. Een *Xenopus laevis* kan na ongeveer 2 jaar eitjes afzetten en zet dan 300 tot 1000 eitjes af per keer. De oöcyten van de *Xenopus laevis* worden tijdens de maturatie 1000-1200 micrometer in doorsnede en zijn dus duidelijk zichtbaar voor het oog. Daarmee is de *Xenopus laevis* oöcyt een van de grootste celtypen die bekend zijn.

De oöcyten zijn zeer robuust en daardoor geschikt voor invasieve technieken zoals bijvoorbeeld microinjectie. Bij microinjectie worden met behulp van een zeer dunne naald stoffen in de oöcyt geïnjecteerd. Op bovenstaande foto's wordt een deel van de oöcyten verwijderd uit de kikker.

Titel studie: Neurobiologie van impulsief en risicovol keuzegedrag DEC nummer: 2011.I.02.017

Achtergrond: Een hoge mate van impulsief en riskant gedrag is een prominent symptoom in een aantal psychiatrische stoornissen, zoals ADHD, obsessief compulsieve stoornis en verslaving. De processen in de hersenen die ten grondslag liggen aan impulsief en riskant keuzegedrag zijn grotendeels onbekend. Het doel van deze studie is om een diemodel te ontwikkelen voor impulsief en riskant keuzegedrag, waarbij de onderzoekers ratten, die specifiek impulsief keuzegedrag vertonen, kunnen selecteren. Vervolgens zal onderzocht worden welke signaalstoffen en hersengebieden hierbij betrokken zijn.

Doel/hypothese: Opheldering geven over de mechanismen in de hersenen die betrokken zijn bij impulsief en riskant keuzegedrag.

Opzet van onderzoek: In deze studie zal een model worden opgezet waarmee de onderzoekers risicovol en impulsief gedrag kunnen meten. Vervolgens zullen ze onderzoeken of er ratten te identificeren zijn die een hoge of juist lage mate van risicovol en impulsief keuzegedrag vertonen. Om te weten te komen welke hersengebieden en signaalstoffen betrokken zijn bij risicovol en impulsief gedrag zal worden onderzocht hoe het gedrag van de ratten beïnvloed wordt door farmacologische behandeling.

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

Effecten van gecombineerde toediening van een antidepressivum en een stresshormoonblokker in testen voor antidepressiva en antipsychotica

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 stresshormoneffecten 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: De rol van neuropeptiden en GPCRs bij regulatie van energiebalans DEC nummer: 2008.I.02.021

Moleculaire en neurale processen betrokken bij eetstoornissen en obesitas

Achtergrond: Signaaloverdracht is een van de essentiële processen in de hersenen. Een belangrijke groep genen die hierbij een rol spelen zijn genen die coderen voor neuropeptiden en G eiwit gekoppelde receptoren (GPCRs). GPCRs vormen de belangrijkste groep voor aangrijpingspunten voor geneesmiddelen. Verstoring van signaaltransductie van neuropeptide en van receptoren speelt een belangrijke rol bij humane ziektebeelden zoals obesitas en anorexia nervosa. In nauwe samenhang met internationaal onderzoek op dit terrein is de laatste jaren veel informatie vergaard over de rol bij regulatie van energiebalans. Het blijkt dat in ratten, muizen en bij mensen de energiebalans op eenzelfde wijze gereguleerd wordt.

Doel/hypothese: Neuropeptiden en GPCRs in de hersenen spelen een belangrijke rol bij regulatie van de energiebalans

bij mens en dier. Door middel van gerichte genetische modificatie kan de expressie van neuropeptiden en GPCRs gemoduleerd worden in ratten. Vervolgens kan het precieze effect op energiebalans en eetgedrag bepaald worden, zodat de precieze rol van neuropeptiden en GPCRs ontrafeld wordt.

Opzet van onderzoek: Met dit onderzoek kijken de onderzoekers naar de motivatie van de ratten om te werken voor lekker eten. De ratten worden hiervoor in operante kooien geplaatst en kunnen zichzelf sucrose of vetpellets toedienen. Door het toedienen van verschillende farmaca kunnen de onderzoekers kijken naar een verandering in deze motivatie.

Titel studie: Toepassing van foerageerverrijking bij papegaaien: tijdsbesteding aan foerageren bij gebruik van verschillende soorten foerageerspeelgoed DEC nummer: 2011.I.02.018

Gemiddelde tijdsbesteding van papegaaien aan voedsel zoeken bij gebruik van verschillende vormen van voedselverrijking

Achtergrond: Veel papegaaien in gevangenschap vertonen verenplukken. Er zijn sterke aanwijzingen dat dit optreedt als gevolg van een verstoring van het welzijn, veroorzaakt door de onmogelijkheid om hun natuurlijk gedrag uit te oefenen. Een voorbeeld hiervan is het foerageren (zoeken en consumeren van voedsel), waaraan vogels in het wild 5-8 uur per dag besteden. Uit eerdere onderzoeken is gebleken dat het aanbieden van foerageerverrijking (bv. voerpuzzels) een preventieve en therapeutische waarde heeft met betrekking tot verenplukken. Vogels hebben daarnaast ook behoefte dit gedrag uit te oefenen. Het is echter niet bekend welke foerageerverrijking het meest effectief is om dit gedrag te stimuleren.

Doel/hypothese: In dit onderzoek bepalen de onderzoekers welk commercieel verkrijgbaar foerageerspeelgoed het meest effectief is in het benaderen van de tijdsbesteding aan voedsel zoeken door papegaai in het wild. De uitkomst van dit onderzoek kan tevens richtlijnen bieden voor het ontwerpen van nieuw foerageerspeelgoed (waarmee de foerageertijd verder geoptimaliseerd wordt) en bijdragen aan de formulering van huisvestingsadviezen.

Opzet van onderzoek: In het onderzoek worden aan papegaaien verschillende vormen van foerageerverrijking aangeboden waarbij gemeten wordt hoeveel tijd de vogels per dag besteden aan het zoeken en consumeren van voer uit dit speelgoed. De papegaaien krijgen 1-2 wekelijks nieuw speelgoed dat ze leren gebruiken. Met een camera wordt vastgelegd hoeveel tijd de vogels gedurende deze periode besteden aan het voedselzoekgedrag.

Titel studie: Is NF-kB remming na een subarachnoïde bloeding neuroprotectief? DEC nummer: 2011.I.02.019

Effect van een ontstekingsremmer op hersenschade en functioneren na een hersenbloeding

Achtergrond: Hersenbloedingen (subarachnoïdale bloedingen) komen bij relatief jonge patiënten voor en zijn een belangrijke oorzaak van sterfte en handicap. De hersenbloeding heeft niet alleen direct na de bloeding hersenschade tot gevolg; er ontstaat vaak meer en nieuwe schade in de weken na de bloeding. Men denkt dat ontstekingsactiviteit en het aanmaken van factoren die celdood veroorzaken bijdragen aan die latere schade. Op dit moment zijn er geen effectieve behandelingsmogelijkheden.

Doel/hypothese: De onderzoekers hebben eerder een middel getest (TAT-NBD) dat bij pasgeboren dieren met hersenschade door zuurstofgebrek een beschermend effect had. In deze studie willen ze hetzelfde middel gebruiken om na te gaan of het ook beschermend werkt na een hersenbloeding in volwassen dieren.

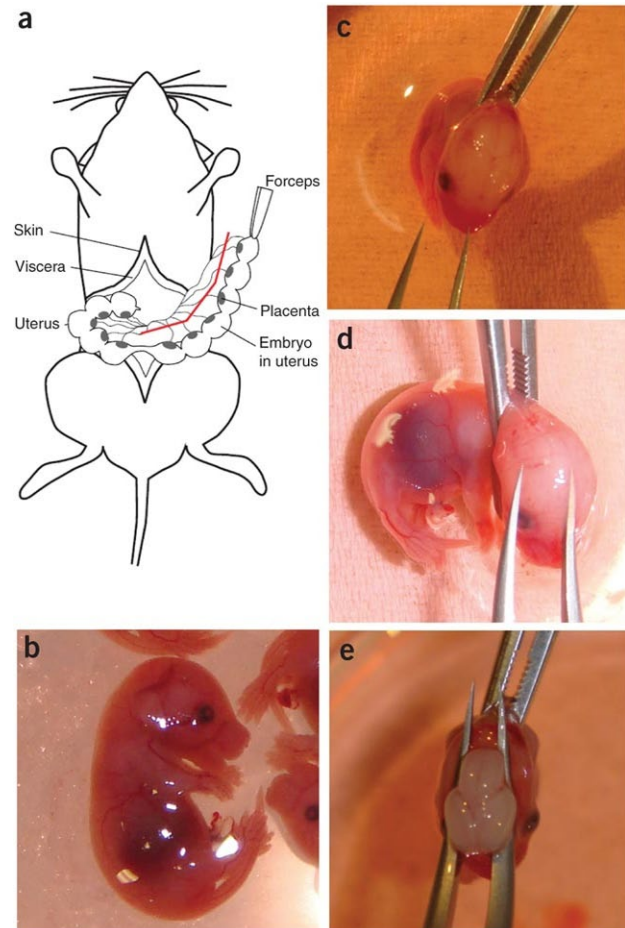
Opzet van onderzoek: Bij ratten wordt een hersenbloeding veroorzaakt volgens een procedure die goed onderzocht is. Vervolgens behandelen de onderzoekers de ratten met TAT-NBD en meten ze het effect van de behandeling op de neurologische functie van de dieren en op de hersenschade.

Titel studie: Transportprocessen in zenuwcellen

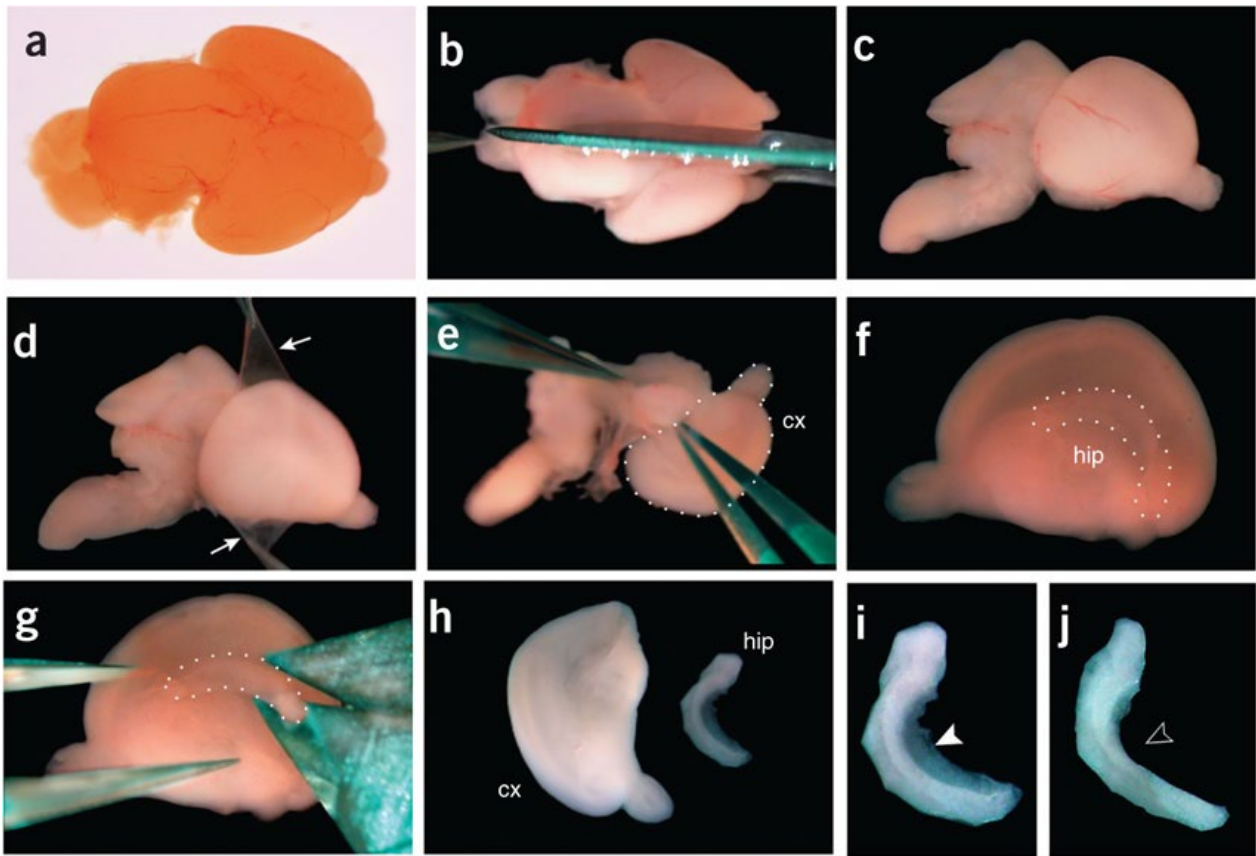
DEC nummer: 2011.1.02.020

Achtergrond: Zenuwcellen zijn cellen met een uitzonderlijke morfologie en functie. Functionele eiwitten moeten snel lange afstanden kunnen overbruggen naar hun specifieke locatie om effectief signalen over te dragen aan andere zenuwcellen. Zo wordt het goed werken van het brein gewaarborgd. Hiervoor is gespecialiseerd transport in de zenuwcellen essentieel en dit kost veel energie. Bij verstoring van dit transportproces kunnen verschillende klinische kenmerken ontstaan zoals Alzheimer (dementie), Multiple Sclerose (krachtsvermindering) of de ziekte van Huntington (o.a. onwillekeurige bewegingen), door mogelijke opstapeling en/of mislocalisatie van eiwitten. Het exacte mechanisme is echter onbekend. Doel/hypothese: De onderzoekers willen duidelijkheid krijgen over 1) de functie van de verschillende motoreiwitten in zenuwcellen, 2) de oorzaak van en het effect op eiwitopstapeling en de zenuwcelmorfologie en 3) welke MS genen belangrijk zijn bij transport in zenuwcellen.

Opzet van onderzoek: Alle experiment op de proefdieren zijn hetzelfde, omdat alle manipulaties worden gedaan na decapitatie en het op kweek zetten van de zenuwcellen van wildtype ratten en van wild type en transgene muizen. De onderzoekers laten eerst zenuwcellen groeien en doen vervolgens alle experimenten in de geweekte cultuur en hersenplakjes 1-3 weken na de decapitatieprocedure (langer zijn de cellen niet in leven). De zenuwcellen worden getransfecteerd met verschillende DNA constructen (GFP-fusie eiwitten, RNA interferentie plasmiden, virale vectoren etc.) om het onderliggende mechanisme van de ziekte van Huntington, Alzheimer en MS te ontrafelen.



Verzamelen van hersenen van E18 embryo's
Bronvermelding foto's: Fath T., Ke Y.D., Gunning P., Götz J. & Ittner L.M. (2008), Primary support cultures of hippocampal and substantia nigra neurons. Geraadpleegd op 9 februari 2012, <http://www.nature.com/nprot/journal/v4/n1/full/nprot.2008.199.html#f4>



Dissectie van de hippocampus en de cortex van embryonale E18 hersenen
 Bronvermelding foto's: Fath T., Ke Y.D., Gunning P., Götz J. & Ittner L.M. (2008), Primary support cultures of hippocampal and substantia nigra neurons. Geraadpleegd op 9 februari 2012, <http://www.nature.com/nprot/journal/v4/n1/full/nprot.2008.199.html#f4>

Titel studie: Corticosteron en keuzegedrag bij mannelijke Wistar ratten, getest met het rodent Iowa Gambling Task protocol in de thuishooi
DEC nummer: 2011.I.02.021 (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 gendersverschil ten grondslag. Deze verschillen zijn ook stressafhankelijk. 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 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 diemodel van de betreffende keuzetaak. Het blijkt dat hierbij in mensen en ratten dezelfde hersenstructuren actief zijn.

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 corticosteron ("stresshormoon") toegediend. In dit experiment wordt de validiteit van een efficiëntere taakopstelling met meer testmogelijkheden getest. Hoewel het onderzoek parallel loopt aan studies in mensen, zijn ratten nodig om de neuronale regulering beter te kunnen bestuderen.

Titel studie: Effects of selected drugs on learning and memory of OBX rats
DEC nummer: 2011.I.02.022 (was 2007.1.03.040)

Effecten van bepaalde stoffen op het leervermogen van "Alzheimer" ratten

Achtergrond: Verwijdering van de olfactoire 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. OBX leidt tot het afsterven van zenuwcellen op heel verschillende plaatsen in de hersenen. In het huidige experiment willen de onderzoekers proberen om de activiteit van de resterende zenuwcellen te verhogen en op die manier de leer- en geheugencapaciteit van de dieren te verhogen.

Doel: Het verbeteren van de leer- en geheugenprestaties van OBX ratten door acute toediening van bepaalde stoffen die heel specifiek een bepaalde receptor activeert dan wel remt.

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

Ratten zullen 1 maal per week worden getest in de T-maze. Dit is een gedragstest waarin het ruimtelijke geheugen van de dieren wordt getest. 30 Minuten voor het testen zal een stof worden ingespoten. De stof die het beste werkt, zal ook nog gedurende 7 dagen dagelijks worden toegediend en zal ook het effect op een andere geheugentaak worden gemeten.

Titel studie: De rol van microRNA's in de ontwikkeling en connectiviteit van het zenuwstelsel
DEC nummer: 2011.I.02.023 (was 2009.I.12.110)

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 o.a. gereguleerd via een recent ontdekt mechanisme middels zogenaamde microRNA's. Deze kleine moleculen kunnen beschouwd worden als regulerende factoren die de identiteit van cellen mede bepalen en de ontwikkeling van een cel in goede banen leiden.

Doel/hypothese: Het ontbreken van bepaalde microRNA's kan leiden tot hersenstoornissen, maar er is nog weinig bekend over het werkingsmechanisme van deze kleine RNA moleculen. 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 d.m.v. 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. Vanwege de complexiteit van de hersenen gebruiken de onderzoekers o.a. het relatief eenvoudig georganiseerde en goed beschreven cerebellum van de muis als modelsysteem.

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

Achtergrond: Autism 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. Valproïnezuur tijdens de zwangerschap verhoogt de kans op de ontwikkeling van autisme in het kind. De nakomelingen van muizen van het valproïnezuur muizenmodel hebben ook afwijkend sociaal gedrag, dat in de literatuur geassocieerd wordt met autisme.

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

Opzet van onderzoek: In dit experiment willen de onderzoekers het muizenmodel voor autisme opzetten waarbij prenatiaal valproïnezuur wordt toegediend. Belangrijkste uitgangspunt is hierbij dat de nakomelingen afwijkend sociaal gedrag tot uiting brengen. Als dit het geval is, is het opzetten van het muizenmodel gelukt en zullen de onderzoekers de dieren direct gebruiken voor de secundaire parameter, het onderzoeken van de darmfunctie en immunologische status van de dieren. Hiertoe worden weefsel uit de dieren geïsoleerd.

Titel studie: Invloed van losse aminozuren, omega-3 en prebiotische vezels op neuro-immunologische en gedragsveranderingen in het koemelkallergie muizenmodel DEC nummer: 2011.I.02.024 (was 2009.I.12.112)

Achtergrond: Autism is een ontwikkelingsstoornis die wordt gekarakteriseerd door afwijkend sociaal gedrag, verstoorde communicatie en de aanwezigheid van specifieke en herhaalde stereotype gedragingen. De oorzaak van deze ziekte is tot dusver grotendeels onbekend, hoewel veelal beweerd wordt het een gevolg is van een combinatie tussen genetische aanleg en omgevingsfactoren. Verstoorde immuunresponses zijn een vaak voorkomend fenomeen bij autistische patiënten en er wordt steeds vaker gesuggereerd dat afwijkingen in het immuunsysteem, in het bijzonder in de darm, kunnen bijdragen aan de uiting van autistisch gedrag. Ongeveer 30% van de autistische populatie ondervindt darmproblemen, waaronder voedselallergie.

Doel/hypothese: Het effect van immunomodulatorische voedingscomponenten op de neuro-immunologische en gedragsveranderingen in het koemelkallergie muizenmodel onderzoeken. Het uiteindelijke doel hiervan is het vinden van nieuwe aangrijpingspunten voor de behandeling van autisme en gerelateerde gastro-intestinale problemen.

Opzet van onderzoek: Voor dit onderzoek willen de onderzoekers een bestaand koemelkeiwit allergie muizenmodel gebruiken, waarin ze in een vorig experiment neuroimmunologische en gedragsveranderingen hebben gevonden, mogelijk gerelateerd autisme. In dit experiment willen ze onderzoeken wat de invloed is van voedingscomponenten op deze gevonden veranderingen. Indien er een effect gevonden wordt van de diëten op de gevonden neuro-immunologische en gedragsveranderingen, geeft dat inzicht in 1) welke diëten mogelijk als behandeling kunnen dienen voor het verlichten van gedragsafwijkingen, zoals autisme, en 2) wat het werkingsmechanisme is van deze voedingscomponenten.

Vergadering 9 maart 2011

Titel studie: Practicum Screening Psychofarmacologie en Open Veld Test, major-gebonden keuzecursus Alg. Farmacologie (Biomed. Wetenschappen) – Onderwijs aanvraag
DEC nummer: 2011.I.03.025

Sceening van psychofarmaca

Achtergrond/leerdoel: Het doel van dit practicum is dat de student - aan de hand van eigen observaties - het gedragsprofiel vaststelt van een aantal belangrijke klassen van psychofarmaca. De student verdiept daarbij zijn/haar kennis van en inzicht in de werkingsmechanismen van de klassen van psychofarmaca waartoe de farmaca behoren. De student krijgt informatie over de mogelijkheden en moeilijkheden betreffende de ontwikkeling van nieuwe psychofarmaca. Tevens verwerft de student inzicht in het fenomeen biologische variatie. Als laatste geeft dit practicum de student de mogelijkheid in aanraking te komen met proefdieren en (de ethische aspecten van) het proefdiergebruik.

Opzet van onderzoek: De student zal in een groep van 2-3 studenten de gedragsprofielen van twee verschillende psychofarmaca (morfine, cafeïne, amfetamine, haloperidol, apomorfine of diazepam) en een placebo observeren in verschillende (eenvoudige) gedragstesten bij ratten.

Titel studie: De karakterisatie van axon guidance factoren tijdens morfologische verandering van zenuwen in volwassen hersenen
DEC nummer: 2011.I.03.026

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 zenuwverbindingen (neuronale connectiviteit) worden gezien als een mogelijk substraat voor de bovengenoemde gedragsafwijkingen. Het is daarom belangrijk te achterhalen welke moleculaire mechanismen normaal ten grondslag liggen aan het tot stand komen van neuronale connectiviteit en welke van deze mechanismen zijn aangedaan in autistische en/of schizofrene patiënten.

Doel/hypothese: De ontwikkeling van zenuwbanen en het tot stand komen van verbindingen wordt gereguleerd door zogenaamde 'axon guidance eiwitten'. Het doel van dit onderzoek is om de functie te identificeren van semaphorin-7A, een 'axon guidance eiwit', in neuronale connectiviteit.

Opzet van onderzoek: Om het beoogde effect van Sema7A in volwassen hersenen te bestuderen, vereist het onderzoek een normaal ontwikkeld zenuwstelsel. Dit is een zeer complex systeem. Zenuwcellen in hersenplakjes, uit volgroeide muizenhersen, worden met behulp van lichtgevendende moleculen zichtbaar gemaakt. Door gebruik te maken van een geavanceerde microscoop kunnen deze cellen voor langere tijd op hoge vergroting worden gevolgd. Dit stelt de onderzoekers in staat om het effect van Sema7A op de morfologie van de cel te bestuderen. Daarnaast zal getracht worden de eventuele effecten van Sema7A te stoppen met specifieke farmacologische blokkers.

Titel studie: Belonende waarde van voedsel als voorspelling voor reactie op een vet/suikerrijk dieet
DEC nummer: 2011.I.03.027

De effecten van locale herseninjectie op de motivatie om te werken voor lekker eten

Achtergrond: Obesitas is een van de belangrijkste gezondheidsproblemen in de westerse samenleving van vandaag. Om de neurobiologische aspecten van obesitas te bestuderen gebruiken de onderzoekers ratten met een vet-suikerrijk (HFHS)

dieet. Deze ratten ontwikkelen obesitas en in eerdere experimenten hebben de onderzoekers aangetoond dat deze ratten ook bereid zijn om harder 'te werken' voor een suiker beloning. Daarnaast is er aangetoond dat in ratten op HFHS dieet de genexpressie van bepaalde neuropeptiden (NPY, AgRP en a-MSH) is veranderd in de hersenen. Van deze neuropeptiden is bekend dat ze betrokken zijn bij de regulatie van voedselinname en bij de motivatie om te eten. In de huidige studie wordt onderzocht wat het effect is van deze neuropeptiden op de motivatie om te werken voor een suikerbeloning. Bovendien wordt er onderzocht waar in de hersenen de verhoogde motivatie om te werken voor een suikerbeloning wordt gereguleerd.

Doel/hypothese: Het doel van deze aanvraag is inzicht te verkrijgen in de neuropeptides / receptoren die veranderingen bewerkstelligen in de motivatie om te werken voor een suikerbeloning. Daarnaast wordt bekeken in welke hersengebieden deze neuropeptiden effect hebben op de motivatie om te werken voor een suikerbeloning.

Opzet van het onderzoek: De ratten krijgen bilateraal canules in hersengebieden die betrokken zijn bij motivatie (ventral tegmental area, laterale hypothalamus, of nucleus accumbens) waardoor de onderzoekers farmaca kunnen toedienen. Nadat de ratten van deze operatie zijn hersteld, leren de ratten om te werken voor een beloning (suikerpellet). Eerst verloopt dit experiment volgens een fixed ratio programma, wat betekent dat de ratten slechts 1 x op het actieve pedaal hoeven te drukken om een beloning te krijgen. Hierbij leren ze ook het onderscheid tussen het actieve pedaal (beloning) en het inactieve pedaal (geen beloning). Als ze het systeem doorhebben, wordt er overgeschakeld op een progressieve ratio programma. Hierbij loopt het aantal keer drukken op het actieve pedaal om een beloning te krijgen exponentieel op gedurende het experiment. Voor de eerste beloning hoeven ze maar 1 keer op het actieve pedaal te drukken, voor de tweede beloning 3 keer, en dit loopt al snel op naar 50 keer drukken voor een beloning. Het programma stopt als een rat een uur lang geen beloning heeft verdiend. Het totaal aantal verdiende beloningen binnen een sessie wordt het breekpunt genoemd en is een maat voor de motivatie; hoe vaak is een rat bereid om op een pedaal te drukken voor 1 beloning. Ratten verschillen onderling in breekpunt, maar per rat is dit constant over verschillende sessies. In deze studie injecteren we in de verschillende hersengebieden verscheidene neuropeptides (NPY, AgRP en a-MSH), waarvan bekend is dat ze invloed hebben op eetgedrag en/of motivatie. Na afloop van het experiment worden de ratten gedecapiteerd en worden de breinen eruit gehaald om te controleren of de plaatsing van de canules in de juiste hersengebieden was. Zo komen we te weten wat het effect is van elke neuropeptide op de motivatie om te werken voor een suikerbeloning, en ook in welk hersengebied dit effect gereguleerd wordt

Titel studie: Foto-akoustisch meten van somatosensorische en visuele responsies in de hersenschors, detectie van columns DEC nummer: 2009.I.10.094

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

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

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

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

Titel studie: 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 opgang, dat mede verantwoordelijk is voor de uiteindelijke hersenschade en de daarop volgende invaliditeit.

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

Opzet van onderzoek: Het proces van neuroinflammatie is een complexe werking van verschillende factoren in de hersenen. Om dit te bestuderen is een diermodel nodig. Er wordt een 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 doelgericht MRI contrastmiddelen
DEC nummer: 2008.I.01.006

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

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

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

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

Titel studie: ICSS studie naar de rol van IDO in LPS-geïnduceerde anhedonie.
DEC nummer: 2011.I.03.028

De rol van indoleamine 2,3-dioxygenase in depressie

Achtergrond: Activatie van het immuunsysteem leidt tot verhoging van het enzym indoleamine 2,3-dioxygenase en depressieachtig gedrag. Onderzocht wordt wat de rol van dit enzym in depressie is. Dit doen de onderzoekers door bij muizen het immuunsysteem te activeren, indoleamine 2,3-dioxygenase te remmen met 1-methyltryptofaan en anhedonie te meten. Anhedonie is het onvermogen om plezier te beleven en een van de kernsymptomen van depressie.

Doel/hypothese: Uitzoeken welke rol indoleamine 2,3-dioxygenase speelt bij door het immuunsysteem geïnduceerd depressieachtig gedrag.

Opzet van onderzoek: Anhedonie wordt gemeten met intracraniale zelfstimulatie. Een elektrode wordt geplaatst in het beloningscentrum van het brein. Door aan een wiel te draaien bepaalt het dier zelf of dit gebied gestimuleerd wordt. Stimulatie van dit gebied wordt als prettig ervaren. Door de stroomsterkte te variëren bepalen de onderzoekers de gevoeligheid van het beloningscentrum. Deze is constant over de tijd. Echter, immuunactivatie maakt het beloningssysteem

minder gevoelig. Dit wordt gezien als anhedonie. In dit onderzoek activeren de onderzoekers het immuunsysteem van muizen en kijken ze of 1-methyltryptofaan in staat is om de verandering in gevoeligheid van het beloningscentrum als gevolg van immuunactivatie tegen te gaan.

Titel studie: Een gen x omgeving interactie studie naar de effecten van FGF2 en stress op hersenstructuur en het gedrag van muizen DEC nummer: 2011.I.03.029

Achtergrond: Fibroblast groei factoren (FGFs) spelen een belangrijke rol in de ontwikkeling van het brein en bij herstel na hersenschade. Verschillende onderzoeken wijzen op betrokkenheid van FGFs bij schizofrenie en stemmingsstoornissen. Stress verhoogt de kans op deze ziektes en beïnvloedt het FGF systeem. Vroege stress zorgt bij muizen voor een blijvende verlaging van FGF expressie in het brein en een verhoogde stressgevoeligheid en angst op volwassen leeftijd. Interacties tussen genen en omgevingsfactoren zoals stress, waarbij het gecombineerde effect van een gen en een omgevingsfactor groter is dan de optelsom van beide apart, spelen een belangrijke rol in het ontstaan van psychische symptomen.

Doel/hypothese: Het doel van de studie is onderzoeken welk effect afwezigheid van het FGF2 gen, stress en de combinatie van deze twee hebben op hersenstructuur en het sociale, cognitieve en angst gedrag van muizen. Daarbij verwachten de onderzoekers een gen x omgeving interactie tussen FGF2 en stress.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers vergelijken muizen die het FGF2 gen missen met wild type muizen. Beide type muizen worden onderverdeeld in 2 groepen: 1 zonder stress en 1 met vroege stress (24 uur maternale separatie op dag 3 na de geboorte), zodat er in totaal 4 groepen zijn. Op volwassen leeftijd (vanaf 9 weken) worden de muizen getest op activiteit, angst en sociale interactie. Een tweede groep muizen wordt gebruikt voor de analyse van hersenstructuren.

Titel studie: Consumer demand studies bij grijze roodstaart papegaaien (*psittacus erithacus erithacus*): een pilot studie DEC nummer: 2011.I.03.030

Gebruik van consumer demand studies voor het vaststellen van behoeften aan omgevingsverrijking bij grijze roodstaart papegaaien (Psittacus erithacus erithacus): een pilot studie

Achtergrond: Verenplukken komt voor bij ca 10% van de in gevangenschap gehouden papegaaien en wordt vaak gerelateerd aan een suboptimale leefomgeving en onmogelijkheid om het natuurlijk gedrag uit te oefenen. Het is daarom belangrijk om te weten welke voorkeuren de papegaai heeft met betrekking omgevingsverrijking. Voor dit doel is een zgn. consumer demand studie ontworpen. Hierin kan getest worden hoeveel moeite een dier wil doen voor een bepaalde verrijking, als maat voor de (relatieve) behoefte voor de verrijking. Bij veel andere diersoorten is deze opzet bruikbaar gebleken. Bij gebleken geschiktheid kan deze opzet gebruikt worden voor het vaststellen van verrijkingsvoorkeuren voor papegaaien.

Doel/hypothese: In dit onderzoek wordt de bruikbaarheid getest van een zgn. consumer demand studie (een studie waarbij het dier zelf kan aangeven wat zijn voorkeuren zijn voor verrijking aan de hand van de moeite die het dier wil doen om toegang te krijgen tot deze verrijking). Bij gebleken geschiktheid zal deze opzet gebruikt worden voor het vaststellen van de verrijkingsbehoefte van de grijze roodstaart papegaai

Opzet van onderzoek: Het eerste deel van dit onderzoek is opgezet als een zgn. pilot studie (een kleinschalig opgezet onderzoek). Hierin zal de consumer demand studie getest worden met 6 grijze roodstaart papegaaien (*Psittacus erithacus erithacus*) van beide geslachten, waarbij

1) vastgesteld wordt of de ontworpen opzet bruikbaar en geschikt is voor de grijze roodstaart papegaai; 2) de relatieve voorkeuren voor verschillende verrijkingsgroepen zullen worden onderzocht. Deze verrijkingsgroepen zullen bestaan uit verschillende omgevingsfactoren zoals foerageer- (voedselgerelateerde), fysieke (knaagmateriaal, klimmateriaal, speelgoed), vocale en sociale verrijking.

Titel studie: Investigation of a set shifting paradigm in inbred and Neurexin-1 knockout mice. DEC nummer: 2011.I.03.031

Het onderzoeken van cognitieve rigiditeit in diersmodellen voor psychiatrische aandoeningen

Achtergrond: Cognitieve flexibiliteit is een cruciale eigenschap voor het dagelijks functioneren van mensen en dieren. Het wordt gedefinieerd als het adequaat kunnen omgaan met veranderingen in de omgeving. Problemen met het aanpassen van gedrag aan veranderingen, i.e. cognitieve rigiditeit, wordt gezien als een kernprobleem bij verschillende psychiatrische aandoeningen, zoals autisme, schizofrenie, obsessive compulsive disorder (OCD) en anorexia nervosa. Preklinische studies bij dieren zijn nodig om te onderzoeken wat precies de neurobiologische oorzaken zijn van de cognitieve rigiditeit bij deze patiënten.

Doel/hypothese: Het uitvoeren van een voor muizen ontwikkelde test voor cognitieve rigiditeit, de “graaf” taak, in twee inteelt muizenstammen en in de Neurexin-1 knockout muis, een genetisch diersmodel voor autisme en schizofrenie.

Opzet van onderzoek: Muizen worden getest op de “graaf” taak, waarbij ze moeten kiezen tussen 2 bakjes met verschillend graafmateriaal en verschillende geur. In 1 van de 2 bakjes zit een beloning verstopt. Om de taak goed uit te kunnen voeren moeten de dieren onderscheid kunnen maken tussen graafmaterialen en geuren en leren waar ze de beloning kunnen vinden. De prestatie op deze taak is een maat voor cognitieve rigiditeit. De hypothese is dat de Neurexin_1 knockout muis een hogere mate van cognitieve rigiditeit heeft. Daarmee kan de toepassing van deze muis als model voor autisme en schizofrenie worden bevestigd en kan vervolgonderzoek worden gedaan naar de rol van Neurexin in cognitieve rigiditeit.

Titel studie: Alterations in dendritic spine outgrowth in bullectomized mice DEC nummer: 2011.I.03.032

De karakterisatie van de effecten van het verwijderen van het olfactorisch systeem op morfologie van synaptische verbindingen bij de muis

Achtergrond: Verwijdering van de olfactoire bulbus (belangrijk voor ruiken) (OBX) leidt tot een groot aantal gedragsveranderingen, waaronder leer- en geheugenproblemen (model voor Alzheimer). De oorzaak van deze veranderingen ligt waarschijnlijk in het afsterven van cellen in hersengebieden die normaal in contact staan met de olfactory bulb. In dit onderzoek willen de onderzoekers dit afsterven gaan onderzoeken in speciale muizen. Deze muizen hebben een “lichtgevend” eiwit in hun zenuwcellen. M.b.v. een microscoop kunnen ze nu de morfologische veranderingen die optreden t.g.v. OBX kwantificeren. Omdat de onderzoekers geen ervaring met OBX in muizen hebben, gaan ze eerst in normale muizen de gedragseffecten van OBX vaststellen.

Doel/hypothese: De verwachting is dat het aantal synaptische verbindingen verstoord is in dieren waarbij de olfactorische bulb is verwijderd in een hersengebied wat betrokken is bij leren en geheugen.

Opzet van onderzoek: Allereerst zullen de onderzoekers het effect van het verwijderen van het olfactorisch systeem bij de muis valideren op gedragsniveau. Als blijkt dat het effect vergelijkbaar is met die van ratten dan zal het aantal synaptische verbindingen in de hippocampus gemeten worden. De hersenen van genetisch gemodificeerde muizen zullen onder een speciale microscoop bekeken worden.

Titel studie: Modulatie van sensitisatie van verslavende stoffen door melanocortine receptoren DEC nummer: 2011.I.03.033 (was 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, 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 de onderzoekers of er een verschil is in activiteit na toediening van verslavende stoffen tussen ratten die wel of niet een stof krijgen toegediend. Gezien de complexiteit van de hersenen en van verslaving kan dit onderzoek alleen met intacte dieren gebeuren.

Titel studie: Further development of odour discrimination test for judgement bias in BALB/c mice: Effect of light conditions on judgement bias DEC nummer: 2011.I.03.034 (was 2009.I.05.023)

Verdere ontwikkeling van een geur test voor judgement bias (beoordelingsvoorkeur) in BALB/c muizen

Achtergrond: Een negatieve interpretatie van ambigue stimuli is een fenomeen dat voorkomt bij mensen met een hoog angstniveau of angststoornis. Ook in verschillende diersoorten is gevonden dat stimuli van onbekende waarde (bijvoorbeeld een mengsel van geuren die respectievelijk iets lekkers of iets vies voorspellen) meer negatief geïnterpreteerd worden als het dier in een negatieve emotionele staat is. Huidige diertesten die worden gebruikt om angst bij mensen te modelleren zijn diersoortspecifiek en meten angst in een specifieke omgeving. Een judgement bias test is meer vergelijkbaar tussen diersoorten en zou ook gebruikt kunnen worden om de algemene emotionele staat te meten als welzijnsindicatie.

Doel/hypothese: Verder ontwikkelen van de eerder uitgevoerde test met geuren die gebruikt kan worden als test voor judgement bias. Het doel: uitvinden of de prestatie van BALB/c muizen in de test sessie verbeterd kan worden door het aantal trainings sessies te verhogen en uit te vinden of door het verhogen van angst (d.m.v. wit licht) in de test sessie een meer negatieve judgement bias wordt gevonden.

Opzet van onderzoek: Muizen worden geconditioneerd met geuren in de thuishooi. Hierbij wordt tijdens vijf trials een geur gepaard met een amandelstukje, en drie trials een andere geur gepaard met een bittere (vieze) amandel. In de test wordt gekeken hoe de dieren reageren op een mix van deze twee geuren. Muizen worden in rood of wit licht getest, wit licht veroorzaakt een hoger angstniveau. Onderzoek in proefdieren: gedrag en leren.

Titel studie: Instructie injecteren en opereren DEC nummer: 2010.I.02.024

Het is van groot belang dat het werken met proefdieren op zorgvuldige wijze gebeurt. Door het onder begeleiding aanleren van injectie- en operatietechnieken willen de aanvragers ervoor zorgen 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: Moleculaire beeldvorming van muis en rat (UTRECHT) DEC nummer: 2011.I.04.039

Moleculaire beeldvorming van muis en rat (UTRECHT)

Achtergrond: De groep van Professor Beekman ontwikkelt gespecialiseerde SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)-scanners om de biologische activiteit van moleculen driedimensionaal zichtbaar te maken in kleine levende proefdieren zoals muizen en ratten. Veel van het onderzoek kan plaats vinden op modellen. Toch zal er uiteindelijk soms gebruik moeten worden gemaakt van proefdieren om de werking van de SPECT apparatuur te kunnen valideren.

Doel/hypothese: Het ontwikkelen en verfijnen van het SPECT systemen, met verschillende instellingen en soorten radioliganden

Opzet van onderzoek: Alhoewel veel onderzoek zal plaatsvinden op modellen, zal er uiteindelijk validatie moeten plaatsvinden in het levende dier. Voor een typisch experiment krijgt een dier een (voor het dier onschadelijke) kleine hoeveelheid radioactief gelabelde moleculen (radioliganden) ingespoten, die aan specifieke biologische stoffen (zoals receptoren) zullen binden. De SPECT scanner detecteert de uitgezonden radioactieve straling op verschillende manieren en kan zo driedimensionaal distributies berekenen van het te onderzoeken biologische molecuul in het levende dier.

Titel studie: Novel drug for the treatment of premature ejaculation DEC nummer: 2011.I.03.035

Nieuw geneesmiddel voor de behandeling van premature ejaculatie

Achtergrond: Het te snel klaarkomen van een man kan zowel voor hem zelf als ook voor zijn partner erg vervelend zijn. Serotonine heropname remmers worden gebruikt als antidepressiva. Deze antidepressiva hebben vaak seksuele bijwerkingen. Ze leiden o.a. tot een vertraagde ejaculatie. Antidepressiva kunnen dus niet alleen gebruikt worden voor de behandeling van depressie, maar ook voor de behandeling van premature ejaculatie.

De onderzoekers willen middels deze aanvraag een nieuw antidepressivum testen op zijn ejaculatie-remmende werking.

Doel/hypothese: Onderzoeken of een nieuwe serotonine heropnameremmer in ratten leidt tot een vertraagde ejaculatie.

Opzet van onderzoek: Mannelijke ratten zullen een uur voordat de sekstest begint ingespoten worden met de te onderzoeken stof of met een controle stof. In de sekstest is het mannetje samen met een gewillig vrouwtje en wordt hun seksuele activiteit gedurende 30 minuten gemeten.

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 te onderzoeken en eiwitten die een rol spelen in de Neogenin signaaltransductie cascade te identificeren.

Opzet van onderzoek: Dit onderzoek richt zich op de identificatie van hersenstructuren en zenuwbanen waarvoor de RGMa-Neogenin signaaltransductie essentieel is voor de ontwikkeling. 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: Murine neurospheres as an in vitro model for neurodevelopment DEC nummer: 2011.I.03.036

Neurospheres als model voor hersenontwikkeling

Achtergrond: Het (ontwikkende) zenuwstelsel is een van de meest gevoelige orgaansystemen en recent onderzoek suggereert dat extreem laag frequente electromagnetische velden (ELF-EMV) uit bijv. stroomdraden en huishoudelijke apparatuur het functioneren van het zenuwstelsel kunnen veranderen.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is om een aantal processen, belangrijk is de hersenontwikkeling, te onderzoeken in neurospheres in plaats van in muizen (ter vermindering van het proefdiergebruik). Dit in vitro model zal worden gebruikt om de neurotoxiciteit van ELF-EMV te onderzoeken.

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

Titel studie: Local role of neuropeptides in disorders of energy balance DEC nummer: 2011.I.03.037

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 type 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 een controlegroep. Deze processen zijn alleen te bestuderen in een intact dier en dus niet in cellijnen.

Vergadering 13 april 2011

Titel studie: Farmacokinetiek van allo- en oxypurinol in neonatale biggen na éénmalige maternale toediening pre-partum
DEC nummer: 2011.I.04.038 (was 2010.I.06.092)

Plasmaspiegels van allopurinol in pasgeboren biggen na toediening tijdens de dracht

Achtergrond: De stof allopurinol is naar alle waarschijnlijkheid een middel dat kan worden ingezet om hersenschade in pasgeborenen (baby's 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 die deze problemen kunnen bestrijden. Aangezien dit probleem zich ook van nature voordoet in commercieel gehouden varkens, zal het varken voor dit onderzoek 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 pasgeboren biggen om zo te kunnen bepalen of toediening van 20 mg/kg aan de hoogdrachtige zeug leidt tot gewenste klinisch relevantie spiegels.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers nemen bloed af bij pasgeboren biggen om te bestuderen of orale toediening van 20 mg/kg allopurinol aan de moeder in de periode voor de geboorte leidt tot relevante spiegels. De gewenste spiegels zijn bekend vanuit humaan onderzoek. De zeugen zullen enkele dagen voor de verwachte werpdatum (+/- 113 dgn) de stof 2xdaags oraal toegediend krijgen. Vervolgens zullen de biggen door middel van een keizersnede ter wereld komen en kunnen de spiegels van de biggen worden gemeten direct na de geboorte of enkele uren later.

Titel studie: Behavioural alterations in rats
DEC nummer: 2011.I.04.040

Gedragstransities: een niet-invasieve indicator voor de emotionele toestand van (proef-)dieren - stap I: wanneer vertonen ratten gedragstransities

Achtergrond: Gedragstransities zijn (hoog-)frequente wisselingen tussen gedragingen. Het is bekend dat bijvoorbeeld kippen en ratten, als zij met negatieve stimuli geconfronteerd worden, deze vertonen. Het is niet bekend wat de biologische functie daarvan is en of dieren deze transities bv. ook vertonen als zij met niet-negatieve stimuli geconfronteerd worden.

Om erachter te komen of gedragstransities een uitleesparameter voor de emotionele toestand, (en dus welzijn) van dieren kunnen zijn (bv. ervaart een dier een stimulus als aversief of niet) moeten de onderzoekers eerst meer erover weten wanneer dieren deze vertonen.

Doel/hypothese: De onderzoekers gaan ervan uit dat gedragstransities bij ratten anders zijn als zij met negatieve stimuli geconfronteerd worden in vergelijking met niet-aversieve stimuli. De mate van negativiteit zal aangetoond kunnen worden door verschillen in gedragstransities en in de fysiologische stress response.

Opzet van onderzoek: Ratten van twee inteeltstammen worden blootgesteld aan testbakken van verschillende negativiteitsniveaus. Het (mogelijk) vertonen van gedragstransities en de stress response (corticosterone in het bloed) worden gemeten. Uiteindelijk willen de onderzoekers deze transities gebruiken om uitspraken over de emotionele toestand van dieren te maken. Daarom is het noodzakelijk om met levende dieren te werken.

Titel studie: The effects of chronic stress on functional and structural connectivity patterns in the brain

DEC nummer: 2011.I.04.041

Effecten van chronische stress op de functionele en structurele connectiviteit in het brein

Achtergrond: Langdurige stress kan ernstige gevolgen hebben voor het functioneren van het menselijk brein. Eerder onderzoek heeft al aangetoond dat zowel de structuur als de functie van verschillende hersengebieden kan veranderen ten gevolge van stress, maar dit onderzoek richtte zich alleen op de invloeden van stress op individuele gebieden. Het is nog volledig onbekend hoe langdurige stress de communicatie tussen deze gebieden beïnvloedt. Goed functioneren van het brein is juist afhankelijk van de samenwerking tussen verschillende hersengebieden, en er zijn aanwijzingen dat patiënten met een stress-gerelateerde stoornis (bijv. depressie) juist hierin gebrekkig zijn.

Doel/hypothese: Het karakteriseren van veranderingen in connectiviteit op het niveau van de witte stof (structurele verbindingen) en grijze stof (functionele verbindingen) als gevolg van chronische stress in de rat, met behulp van MRI.

Opzet van onderzoek: 1. De helft van de ratten (andere helft is controle) ondervindt chronische stress door 10 dagen lang elke dag 2 uur sterk beperkt te worden in de beweging (in plastic zak; opening ter ventilatie).

2. Op dag 11 zullen de meeste ratten worden verdoofd en (onder verdoving) gescand worden in de MRI scanner om hun functionele hersenactiviteit te meten. Vervolgens worden ze gedood d.m.v. overdosis verdoving, het brein gefixeerd (gestijfd) en een structurele scan gemaakt gedurende de nacht.

3. De overige ratten worden gedood om vervolgens hun brein in dunne plakjes te snijden en te bepalen welke veranderingen er in de structuur van de hersencellen in verschillende gebieden hebben plaatsgevonden.

Titel studie: Het AMP/CDP-mengsel als knaagdiermodel voor bipolaire stoornis: de rol van dopamine

DEC nummer: 2011.I.04.042

Achtergrond: Onbehandelde manische depressiviteit kan normaal maatschappelijk functioneren ernstig belemmeren. Het onderliggende ziektemechanisme is goeddeels onbekend, evenals de werkingsmechanismen van medicijnen bij manische depressie (zg. mood stabilizers). Dit wordt mede veroorzaakt door een gebrek aan goed gevalideerde diermodellen. Het amphetamine/chloordiazepoxide-model is een farmacologisch model met onbekend werkingsmechanisme. Amfetamine heeft effect op de signaalstoffen dopamine, noradrenaline en serotonine. In de literatuur wordt verwacht dat dopamine een belangrijke rol speelt, maar op basis van eerder onderzoek denken de onderzoekers van niet. Dit willen ze nu verder onderzoeken.

Doel/hypothese: Bepalen of het versterkende effect van een mengsel van amfetamine en chloordiazepoxide wordt veroorzaakt door een interactie op het niveau van dopamine.

Opzet van onderzoek: De dieren wordt chloordiazepoxide gemixt met een stof die selectief werkt op dopamine (GBR12909) toegediend, waarna effecten worden bepaald op motorische activiteit en informatieverwerking.

Titel studie: Neurale substraten van sociaal gedrag

DEC nummer: 2010.I.04.058

Sociaal gedrag en de hersenen

Achtergrond: Er is een aantal gedragingen dat door mens en dier als prettig wordt ervaren en die belangrijk zijn voor het voortbestaan van individu, groep of soort. De bekendste van deze zogenoemde natuurlijke beloners zijn eten, drinken, seks en sociaal gedrag. In vergelijking met eten en seks is er maar weinig bekend over hoe sociaal gedrag in de hersenen

tot stand komt. Dit is opmerkelijk, aangezien sociaal gedrag verstoord is bij een groot aantal psychiatrische stoornissen, zoals autisme, schizofrenie en persoonlijkheidsstoornissen.

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

Opzet van onderzoek: Er zal onderzocht worden in hoeverre het beïnvloeden van signaaloverdracht in bepaalde hersengebieden sociaal gedrag bij ratten beïnvloedt. Hiertoe zal worden geprobeerd het sociale gedrag van ratten te beïnvloeden door de functie van bepaalde hersengebieden d.m.v. geneesmiddelen te veranderen. Gezien de complexiteit van de hersenen en van sociaal gedrag kan dit onderzoek alleen met intacte dieren gebeuren.

Titel studie: Identificatie van het neurale substraat van voedsel- en drugszoekgedrag en beloning, een optogenetische aanpak DEC nummer: 2011.I.04.043

Hoe kunnen we naar de specifieke hersencellen kijken die bepalen wat we willen eten?

Achtergrond: Het lijkt een vraag uit de filosofie en niet de toegepaste wetenschap. 'Willen' en 'de vrije wil' is ook altijd het domein geweest van filosofen, maar dankzij wetenschappelijke vooruitgang wordt het meer en meer het domein van neurowetenschappers. Dankzij de microscoop weten we dat cellen aan de basis liggen van ons gedrag en dankzij de MRI scanner en minuscule elektroden hebben onderzoekers de invloed van groepen cellen op ons gedrag kunnen bestuderen. En recent is het dankzij een nieuwe techniek, 'optogenetics' mogelijk geworden om met behulp van laserlicht individuele cellen in het brein 'aan' en 'uit' te zetten en het resulterende gedrag te meten. De onderzoekers doen dit door via een kleine canule een dunne glasvezel in het brein te plaatsen die heel gericht laserlicht op de uitgezochte cellen zal schijnen. Natuurlijk is met het plaatsen van die canule enige schade gemoeid, maar dit zullen de onderzoekers tot het uiterste beperken.

Doel/hypothese: Het blootleggen van de hersencellen die aan de basis liggen van 'motivatie' en 'lekker vinden' zodat de onderzoekers individuen wiens gedrag beïnvloed wordt door het niet goed functioneren van deze cellen, zoals verslaafden en patiënten met een eetstoornis, kunnen helpen.

Opzet van onderzoek: Dieren worden geïnjecteerd in de hersenen met een speciaal her-geprogrammeerd virus dat één specifiek celtype op één specifieke locatie gevoelig zal maken voor laserlicht. Hierdoor kunnen de geïnfecteerde cellen met behulp van een laser en een zeer dunne glasvezel 'aan' of 'uit' gezet worden. Vervolgens geven de onderzoekers ratten na lichte voedsel restrictie (zodat ze enigszins honger hebben) de kans om te eten. Ze meten hierbij het effect van het 'aan' en 'uit' zetten van deze cellen op de inname van voedsel.

Titel studie: Cognitive performance in 129P2 and BALB/c mice DEC nummer: 2011.I.04.044

Evaluatie van leer- en geheugenvermogens in twee inteelt muizenstammen die verschillen in angstgedrag

Achtergrond: Angst is een complexe emotie met een sterke cognitieve (leer/geheugen processen) component. Er wordt zelfs verondersteld dat pathologische angst voornamelijk een cognitieve disfunctie is, dat uiteindelijk kan leiden tot on-aangepast gedrag. De 129P2 muis, gekarakteriseerd door onaangepast 'pathologisch' angstgedrag, is een uniek diervorm om deze theorie te toetsen en onderliggende mechanismen te bestuderen. In deze studie wordt gekeken naar het leer- en geheugenvermogen van deze stam in een complexe leertaak en vergeleken met een muizenstam die wel normaal angstgedrag laat zien.

Doel/hypothese: Leer- en geheugenvermogens, zoals korte termijn-/lange termijngeheugen en cognitieve flexibiliteit (aanpassen gedrag aan veranderde testcondities) worden onderzocht in de pathologisch angstige 129P2 muis en de normaal angstige BALB/c muis. De onderzoekers verwachten een normaal leervermogen in de 129P2 muis, maar een verstoorde cognitieve flexibiliteit.

Opzet van onderzoek: In de modified hole board test worden de muizen getest op hun leer- en geheugenvermogens. De test set-up bestaat uit een box waarin 10 cilinders staan die gemerkt zijn met vanillegeur om ze aantrekkelijk te maken. Drie cilinders zijn gemerkt en bevatten een amandeltje. Gedurende 10 dagen worden de dieren getest op het leren van deze taak en op de laatste testdag wordt de taak omgedraaid (cognitieve flexibiliteit). Verschillende cognitieve parameters, maar ook algemeen vermijding, exploratie en locomotie worden gemeten. Daarbij vermindert de variatie tussen de testen en zijn er uiteindelijk minder dieren nodig.

Titel studie: Bepaling het effect van rapamycin op koemelkallergie-geassocieerde, verstoorde sociale interactie en CZS activatie in het koemelkallergische muizenmodel DEC nummer: 2011.I.04.045

Bepaling van het effect van rapamycin op neurologische, immunologische en gedragsveranderingen in het koemelkallergische 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 genetische aanleg en omgevingsfactoren. Een van de omgevingsfactoren zou een overgevoeligheidsreactie op koemelkeiwitten kunnen zijn. Uit vorige onderzoeken is gebleken dat de behandeling met rapamycin autistisch gedrag in genetisch-afwijkende muizen kan verbeteren. Daarom veronderstellen de onderzoekers dat rapamycin autistisch gedrag van koemelkallergische muizen ook positief kan beïnvloeden.

Doel/hypothese: Bepaling van het effect van rapamycin op neurologische, immunologische en gedragsveranderingen die mogelijk gerelateerd zijn aan autisme in het koemelkallergisch muizenmodel. Hiermee wordt onderzocht of rapamycin autistische fenotypen in koemelkallergische muizen kan verbeteren.

Opzet van onderzoek: Voor dit onderzoek willen de onderzoekers een bestaand koemelkeiwit allergisch muizenmodel gebruiken. Ze willen onderzoeken of deze muizen afwijkingen tot uiting brengen, die mogelijk gerelateerd zijn aan autisme. Ze willen ook het effect van rapamycin op autisme in het koemelkallergische muizenmodel onderzoeken. Zoals in het vorige experiment, willen de onderzoekers sociale interactie testen. Daarnaast willen ze in serum, brein, darm en milt onderzoeken of er veranderingen zijn in de aanwezigheid van specifieke neuro- en immunologische markers en/of deze veranderingen beïnvloed kunnen worden door de behandeling met rapamycin.

Titel studie: Developing a decision-making task for pigs DEC nummer: 2011.I.04.046

Het ontwikkelen van een beslissingstaak voor biggen

Achtergrond: Bij mensen is veel onderzoek gedaan naar het maken van beslissingen, vaak met behulp van de zogenaamde Iowa gambling Task. Dit is een goktaak waarbij deelnemers moeten proberen hun winst te maximaliseren door een keuze te maken uit vier opties. Twee zijn op langere termijn winstgevend, de andere twee verliesgevend. Er is een aantal aandoeningen dat geassocieerd is met een slechte score voor deze taak (o.a. ADHD, gokverslaving en obsessieve-compulsieve stoornis). In het verleden is deze taak al eens aangepast voor ratten en muizen. In het aangevraagde experiment zal worden getest of voor biggen een soortgelijke taak (met twee opties) kan worden ontwikkeld.





Minipigs in de stal, zie ook deel 1, casus 1

Doel/hypothese: Biggen zullen in de eerste fase van het experiment willekeurig kiezen tussen de twee verschillende opties. In een latere fase zal de meerderheid van de biggen vaker kiezen voor de optie die op langere termijn winstgevend is.

Opzet van onderzoek: Er zullen 9 biggen worden ingezet. De dieren zullen worden getraind een handeling uit te voeren waarvoor zij een beloning kunnen verdienen. Een deel van de dieren zal worden ingezet om te bepalen wat de meest geschikte beloningen (voedsel) en straffen (time-out) zijn. Het andere deel van de dieren wordt ingezet in de taak. Zodra de dieren de handeling continue en consistent uitvoeren, zullen zij door middel van deze handeling een keuze moeten maken uit twee opties. De ene optie levert over het algemeen meer beloningen op dan de andere optie. De mate waarin de biggen voor de voordelige of nadelige optie kiezen, zal worden vergeleken met de resultaten van deze taak in mensen en knaagdieren.

Titel studie: The effects of a multi-nutrient diet on LPS-induced anhedonia DEC nummer: 2011.I.04.047 (was 2010.I.11.240)

Het effect van een multinutriënt dieet op LPS-geïnduceerde anhedonie

Achtergrond: Anhedonie (plezierverlies) is een van de kernsymptomen van depressie en kan gemeten worden in dieren. In vorig onderzoek is aangetoond dat de toediening van LPS (dat een bacteriële infectie veroorzaakt) in ratten anhedonie kan induceren. Epidemiologisch onderzoek heeft aangetoond dat een dieet verrijkt met omega-3 onverzadigde vetzuren het risico op ziektes als Alzheimer en depressie verlaagt. In recent onderzoek, in een diemodel voor depressie en Alzheimer, waarin ontstekingsprocessen een belangrijke rol spelen, blijkt zelfs dat een dieet verrijkt met omega-3, vitamine B en fosfolipiden een positief effect heeft en nog effectiever is dan alleen een omega-3 verrijkt dieet.

Doel/hypothese: In het nieuwe experiment wordt onderzocht of dit meervoudig verrijkte dieet ook een positief effect kan hebben op anhedonie, een belangrijk kernsymptoom van depressie. Daarnaast wordt in het bloed en de breintjes van de dieren bekeken welke mechanismen hierbij belangrijk zijn.

Opzet van onderzoek: In dit experiment worden ratten geopereerd en krijgen zij een elektrode in het beloningscentrum van hun brein. Hiermee kunnen de onderzoekers de functionaliteit van dit beloningscircuit meten. Twee groepen zullen op standaard voedsel worden gezet, waarvan 1 groep later een LPS injectie krijgt en 1 groep een placebo. Twee groepen zullen op het speciale dieet gezet worden, ook hiervan krijgt 1 groep een LPS injectie en 1 groep placebo. De functionaliteit van het beloningscentrum (de mate waarin anhedonie optreedt) zal dagelijks gemeten worden, zowel tijdens het dieet als na de injectie. Breintjes en bloed zullen onderzocht worden op ontstekingsfactoren.

Titel studie: Het effect van een LPS challenge op monoamine levels in de nucleus accumbens en prefrontaal cortex DEC nummer: 2011.I.04.048 (was 2010.I.11.240)

Achtergrond: Anhedonie (een verlies van plezier) is een van de kernsymptomen van depressie en kan gemeten worden in dieren. Vorig onderzoek heeft aangetoond dat de toediening van LPS (dat een bacteriële infectie veroorzaakt) in ratten anhedonie kan induceren. Ook in mensen wordt een rol van het immuunsysteem vaker herkend bij een depressie. Huidige antidepressiva werken op monoamine (signaalstof) systemen in de hersenen. Het is bekend dat antidepressiva bij een grote groep patiënten niet werkt. De vraag is nu bij welke soort depressie antidepressiva wel en niet werken en of het monoamine systeem wel een rol speelt bij een depressie waarbij het immuunsysteem betrokken is.

Doel/hypothese: In dit onderzoek willen de onderzoekers een verband leggen tussen de rol van het immuunsysteem en de afgifte van monoamines in twee hersengebieden die belangrijk zijn bij depressie.

Opzet van onderzoek: Om uit te zoeken hoe LPS de monoamines in het brein beïnvloedt, doen de onderzoekers een microdialyse studie. Hierbij wordt een probe in de hersenen geïmplanterd. Op deze manier kan hersendialysaat worden afgenomen. Dit hersendialysaat wordt naderhand geanalyseerd. Door tijdens de microdialyse aan de ene groep dieren LPS toe te dienen en aan de andere groep placebo kunnen ze onderzoeken welk effect LPS heeft op monoamines in het brein.

Titel studie: Effects of maternal care on emotional reactivity, social behavior and learning in two genetic lines of laying hen
DEC nummer: 2010.I.06.090

Effecten van opgroei- en huisvestingscondities op gedrag bij legkippen

Achtergrond: Onderzoek met zoogdieren heeft laten zien dat het opgroeien zonder moeder kan leiden tot een verhoogd angstniveau, slechtere leerprestaties en gestoord sociaal gedrag, vooral meer agressief gedrag. Kippen ontwikkelen vaak verenpikgedrag dat ernstige vormen kan aannemen en kan leiden tot beschadigingen van het verenkleed of zelfs de dood van de slachtoffers van verenpikken. In dit onderzoek wordt nagegaan, welke rol het opgroeien met een moeder en de genetische lijn op het angstniveau en op sociaal gedrag in kippen heeft. De verworven kennis kan worden gebruikt om het welzijn van kippen te verbeteren.

Doel/hypothese: Kippen die met een moeder opgroeien zijn minder angstig en socialer dan kippen die zonder moeder opgroeien.

Opzet van onderzoek: Kuikens van twee lijnen, de Silver Nick en de Brown Nick, groeien met of zonder moeder op. De effecten van lijn en moederzorg (en hun samenspel) op angst en sociaal gedrag wordt in een aantal testen onderzocht. De open veldtest en de "human approach test" worden gebruikt om het angstniveau van de kippen te onderzoeken. In een Y-vormige doolhof wordt tevens gekeken naar de tendentie van kippen om voerzoekgedrag te vertonen, wanneer er tegelijkertijd de mogelijkheid bestaat, de nabijheid van soortgenoten op te zoeken. De keuze die een kip in de Y-doolhof maakt levert een maat voor de voorkeur voor sociaal contact. Verder word het leervermogen van de kippen onderzocht in een spatiële leertaak.

Vergadering 11 mei 2011

Titel studie: Pharmacology in Stress induced hyperthermia in the mouse

DEC nummer: 2011.I.05.049

Het testen van mogelijke nieuwe geneesmiddelen tegen angststoornissen

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

Doel/hypothese: In deze studie wordt de angstremmende werking van nieuwe typen angstremmers onderzocht. Als uit-leesmaat wordt de temperatuurstijging gebruikt die optreedt als dieren (maar ook mensen) gestrest zijn.

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

Titel studie: Developmental influences on social learning

DEC nummer: 2011.I.05.050

De invloed van ontwikkelingsfactoren op sociaal leergedrag in de guppy

Achtergrond: In deze studie wordt onderzocht in welke mate en waarom individuen verschillen in het gebruiken van sociale informatie. Om deze vragen te beantwoorden, gebruiken de onderzoekers de guppy, een tropische visensoort veelvuldig gebruikt in gedragsonderzoek. Tijdens de ontwikkeling zullen factoren gevarieerd worden om te kijken hoe dit sociaal leergedrag beïnvloedt op een oudere leeftijd en of individuele verschillen behouden blijven in verschillende situaties. Daarnaast zijn de onderzoekers geïnteresseerd in de genetische achtergrond van deze individuele variatie.

Doel/Hypothese: Onderzocht wordt hoe individuele verschillen in het gebruiken van sociale informatie ontstaan, of deze verschillen bij een bepaald 'karakter' horen en of er een genetische basis voor is.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers zullen deze vragen testen in een foerageerexperiment met guppies, waar individuele vissen verschillende ervaringen in de vorm van demonstraties van soortgenoten krijgen. Vervolgens worden deze individuen op een later tijdstip getest om te bepalen hoe deze ervaringen het gedrag beïnvloeden.

Titel studie: Testing of a behavioral test battery for basic cognitive performance in three inbred mouse strains.

DEC nummer: 2011.I.05.051

Het testen van een uitvoerige test batterij voor (cognitief) gedrag in diverse muizenstammen

Achtergrond: Problemen met het aanpassen van gedrag aan veranderingen, i.e. cognitieve rigiditeit, wordt gezien als een kernprobleem bij verschillende psychiatrische aandoeningen. Preklinische studies bij dieren zijn nodig om te onderzoeken wat precies de neurobiologische oorzaken zijn van de cognitieve rigiditeit bij deze patiënten. Eerst is het noodzakelijk een duidelijk beeld te hebben van het fenotype en de onderliggende gedragsmatige factoren. Hiervoor is een testbatterij ontwikkeld, die zowel simpele gedragingen als locomotie en angst integreert met complexere taken die het leervermogen en cognitieve flexibiliteit meten.

Doel/hypothese: Het uittesten van de test batterij in zowel veel gebruikte muizen inteeltstammen als in onbekendere mutanten lijnen om het discriminerend vermogen van de batterij te bepalen en de onderlinge relaties tussen verschillende gedrags-elementen te onderzoeken.

Opzet van onderzoek: Muizen worden getest op een batterij die de volgende elementen bevat: algemene gezondheids-status, neurologische reflexen, locomotie, basale activiteit, angst en leertaken om lange en korte termijn geheugen (zowel voor sociale als niet-sociale stimuli) en de mate van cognitieve flexibiliteit te kunnen onderzoeken.

Titel studie: Validatie van het spatueel cognitief varkens holeboard: een scopolamine dosis-respons studie II 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 verstoord. 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 spatueel cognitieve holeboard voor varkens (een test om leervermogen en geheugen te kunnen meten) verder gevalideerd worden. Ook kan er worden bepaald in welke dosering de stof scopolamine het beste kan worden toegediend bij het varken.

Opzet van onderzoek: 8 varkens van 5-10 weken oud 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: Completion of a feasibility study on deafness induction in the C57BL/6 mouse strain DEC nummer: 2011.I.05.052 (was 2010.I.12.258)

Implementatiestudie naar de toepassing van een doofmaakmethode bij cavia's bij een andere soort: de muis

Achtergrond: Mensen met ernstig gehoorverlies kunnen in aanmerking komen voor een cochleair implantaat. Het succes is echter afhankelijk van een intacte gehoorzenuw, die juist afsterft als gevolg van langdurig gehoorverlies. De zenuw kan wellicht hersteld worden door manipulatie met stamcellen. Stamcelonderzoek wordt typisch uitgevoerd in muizen. Als voorbereiding op samenwerking met het Hubrecht Laboratorium in Utrecht op dit gebied hebben de onderzoekers bekeken of door hun veelgebruikte model voor doof maken in de cavia (via geneesmiddelen met als bijwerking gehoorschade) ook toepasbaar is in de muis. Resultaat in 10 muizen: de behandeling werkt. Nu willen zij de groep uitbreiden voor een publicatie.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is om kwantitatief vast te stellen of het veelgebruikte model voor doof maken in de cavia (via geneesmiddelen met als bijwerking gehoorschade) ook toepasbaar is in de muis.

Opzet van onderzoek: Een twintigtal muizen (stam C57BL/6) zal worden blootgesteld aan een behandeling met de geneesmiddelen kanamycine en furosemide om statistisch vast te stellen of dit door de onderzoekers veelgebruikte model voor doof maken in de cavia ook toepasbaar is in de muis.

Titel studie: Leerprestaties van groeivertraagde biggen in een cognitieve holeboard taak na prenatale behandeling met allopurinol
DEC nummer: 2011.I.05.053 (was 2010.I.06.092)

Leerprestaties van groeivertraagde biggen in een leer- en geheugentaak na behandeling met de stof allopurinol tijdens de laatste periode van de dracht

Achtergrond: De stof allopurinol is wellicht een middel dat kan worden ingezet om hersenschade in pasgeborenen (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 die deze problemen kunnen bestrijden.

Aangezien dit probleem zich ook bij varkens voordoet, zal het varken worden ingezet als modeldier.

Doel/hypothese: Het doel is om te bestuderen of de stof allopurinol de hersenschade, veroorzaakt door chronisch zuurstofgebrek of bloedtekort in de hersenen tijdens de zwangerschap/ dracht in biggen die hierdoor groeivertraagd ter wereld zijn gekomen (met een laag geboortegewicht), kan beperken.

Opzet van onderzoek: Een groep drachtige zeugen zal tijdens het laatste stadium van de dracht oraal worden behandeld met de stof allopurinol. Vlak voor de uitgerekende werpdatum zullen de biggen d.m.v. een keizersnede geboren worden en onder vergelijkbare omstandigheden worden opgefokt. Wanneer ze 4 weken oud zijn worden ze o.a. getraind in een 'cognitieve holeboard test' waarmee de onderzoekers leervermogen en geheugen kunnen meten. Van alle zeugen worden biggen gebruikt die geboren zijn met een laag en een normaal geboortegewicht. Ter controle worden er ook zeugen en biggen gebruikt die niet met allopurinol worden behandeld. Er zullen van alle betrokken dieren ook fysiologische parameters worden bekeken.

Titel studie: Effect of environmental enrichment on OBX mice
DEC nummer: 2011.I.05.054

Effecten van kooiverrijking op het gedrag van OBX muizen

Achtergrond: Verwijdering van de olfactoire bulbus (OBX) leidt tot een groot aantal gedragsveranderingen, waaronder leer- en geheugenproblemen (model voor Alzheimer). De oorzaak van deze veranderingen ligt waarschijnlijk in het afsterven van cellen in hersengebieden die normaal in contact staan met de olfactory bulbus. In experimenten met OBX ratten hebben de onderzoekers laten zien dat een verrijkte omgeving bepaalde gedragingen van dit diervorm verbetert zonder dat het een effect had op leren en geheugen. Dit laatste was voor de onderzoekers een verrassing. In muizen die de OBX operatie hebben ondergaan willen ze nu vaststellen of kooiverrijking wel leidt tot cognitieve verbeteringen.

Doel/hypothese: Vaststellen of kooiverrijking leidt tot cognitieve verbeteringen in OBX muizen. De hypothese is dat het brein van muizen zich beter kan herstellen na een trauma dan het rattenbrein. In toekomstig onderzoek willen ze dan onderzoeken dat dan zo is.

Opzet van onderzoek: De OBX- en controlemuizen komen uit een afgeronde (pilot) studie. Eerst zullen de muizen gedurende twee weken onder verrijkte of onder standaard condities worden gehuisvest (6 dieren per groep). Daarna zullen de dieren worden getest in het openveld (5 minuten) en zal hun geheugen in de passive avoidance test getest worden (beide testen hebben de dieren al eerder ondergaan). Daarnaast willen ze de dieren ook nog testen in de T-maze (test om spatial memory te meten). Alle gedragstesten vinden plaats in de derde week van de kooiverrijking. Na afloop van het experiment zullen de hersenen van de dieren morfologisch worden onderzocht.

Vergadering 8 juni 2011

Titel studie: Optimaliseren en testen op reproduceerbaarheid van MRI methoden in vivo en post-mortem DEC nummer: 2011.I.06.055

Optimaliseren en testen op reproduceerbaarheid van MRI methoden in vivo en post-mortem

Achtergrond: Magnetische resonantie imaging (MRI) en spectroscopie (MRS) zijn beeldvormende technieken en worden toegepast om (patho-)fysiologische ontwikkelingen in een proefdier gedurende diens levensloop herhaaldelijk te kunnen volgen. Dit kan omdat de techniek niet-invasief is. Ratten en/of muizen worden geanestheseerd, gemeten en komen vervolgens weer bij uit de narcose. Nieuwe beeldvormingstechnieken worden voortdurend ontwikkeld of er komt weer nieuwe hard- en/of soft-ware beschikbaar. Dit vraagt om aanpassing van de beeldvormingsprotocollen en die moeten dan weer opnieuw worden geoptimaliseerd en gevalideerd. Hiervoor zijn een aantal in-vivo experimenten noodzakelijk. Doel/hypothese: Het optimaliseren van MRI en/of MRS beeldvormingstechnieken en het testen op reproduceerbaarheid van de betreffende technieken bij muizen en ratten.

Opzet van onderzoek: Voor het optimaliseren van een beeldvormingsprotocol zijn in het algemeen 1 of 2 proefdieren voldoende. Indien de betreffende meettechniek moet worden gevalideerd en de reproduceerbaarheid moet worden bepaald zijn er ongeveer 10 ratten of muizen nodig. Dit aantal dieren stelt ons in staat de spreiding van de te meten parameter uit te rekenen die weer kan worden gebruikt voor vervolgonderzoek. De hoeveelheid te testen protocollen kan variëren afhankelijk van de onderzoeken die op onze twee scanners worden gestart en de materialen die daarbij worden gebruikt.

Titel studie: Optimaliseren van intranasale behandeling met mesenchymale stamcellen na neonatale HI hersenschade DEC nummer: 2011.I.06.056

Optimaliseren van intranasale behandeling met mesenchymale stamcellen na neonatale HI hersenschade

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. De mechanismen betrokken bij HI hersenschade zijn slechts gedeeltelijk bekend en de therapeutische mogelijkheden zijn erg beperkt. In deze studie willen we muizen behandelen met stamcellen op 3 en 3 + 10 dagen na het ontstaan van hersenschade. Hiermee willen we onderzoeken wat het beste tijdstip voor behandeling is om zo de motoriek en cognitie te verbeteren en de grootte van de schade te verminderen. Dit is zeer relevant voor de kliniek. Doel/hypothese: Bepalen of het eerder toedienen van stamcellen de motoriek, cognitie en het lesievolume na hersenschade verder verbetert.

Opzet van onderzoek: De muizen zullen behandeld worden met stamcellen op 3 en op 3 + 10 dagen na het ontstaan van de hersenschade. Vervolgens zal bepaald worden of de motoriek en cognitie verbeterd zijn en of het lesievolume is verminderd.

Titel studie: Het effect van het verschuiven van dag-nachtritme na transport op acclimatisatie van fysiologie, gedrag en bloedwaarden in mannelijke en vrouwelijke ratten
DEC nummer: 2011.I.06.057 (was 2010.I.06.072)

Het effect van het verschuiven van dag-nachtritme na transport op acclimatisatie van fysiologie, gedrag en bloedwaarden in mannelijke en vrouwelijke ratten

Achtergrond: Transport is een grote stressor in het leven van een proefdier. Er is echter niet bekend welke effecten dit heeft en hoe lang het duurt voor het dier hersteld is. Dit is belangrijk om te weten zodat een onderzoeker weet dat transportstress de onderzoeksresultaten niet beïnvloeden. Wanneer bekend is hoe lang de effecten van transport duren kan een juiste periode van herstel worden gekozen. Uit voorgaand onderzoek is gebleken dat transport grote effecten heeft op fysiologie en gedrag van ratten. Nog onbekend is wat het (additionele) effect van het verschuiven van dag-nachtritme heeft op de acclimatisatieperiode. Om hier een goed advies voor op te kunnen stellen willen we dit graag onderzoeken. 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/acclimatisatieperiode bij de onderzoeker.

Opzet van onderzoek: De ratten zullen vergeleken worden met zichzelf (voor-na transport + verschuiven dag-nachtritme) en met een getransporteerde controle groep welke op hetzelfde dag-nachtritme blijft. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van gedragsobservaties en corticosteron + melatonine metingen in het bloed. Door het gedrag in de thuiskooi te observeren, wordt een beeld verkregen van het effect van transport op het gedrag van de dieren en hun welzijn. Corticosterone geeft een beeld over het stressniveau in de dieren en melatonine geeft een beeld over het herstel van het dag-nachtritme.

Titel studie: Is de combinatie van NF-kB remming en apoptose remming na een subarachnoïde bloeding neuroprotectief?
DEC nummer: 2011.I.06.058 (was 2011.I.02.019)

Effect van een combinatie van een ontstekingsremmer en een remmer van geprogrammeerde cel dood op hersenschade en functioneren na een hersenbloeding

Achtergrond: Hersenbloedingen (Subarachnoidale bloedingen) komen bij relatief jonge patiënten voor en zijn een belangrijke oorzaak van sterfte en handicap. De hersenbloeding heeft niet alleen direct na de bloeding hersenschade tot gevolg, er ontstaat vaak meer en nieuwe schade in de weken na de bloeding. Men denkt dat ontstekingsactiviteit en het aanmaken van factoren die geprogrammeerde celdood veroorzaken bijdragen aan die latere schade. Op dit moment zijn er geen effectieve behandelingsmogelijkheden.

Doel/hypothese: Eerder zijn twee middelen (TAT-NBD en mu-pifithrin) afzonderlijk getest bij pasgeboren dieren met hersenschade door zuurstofgebrek. Deze middelen bleken hierbij afzonderlijk een beschermend effect te hebben. In deze studie willen onderzoekers deze twee middelen in combinatie met elkaar gebruiken, om na te gaan of deze combinatie ook beschermend werkt na een hersenbloeding in volwassen dieren.

Opzet van onderzoek: Bij ratten wordt een hersenbloeding veroorzaakt volgens een goed onderzochte procedure. Vervolgens worden de ratten behandeld met TAT-NBD en mu-pifithrin en wordt het effect van de behandeling op de cognitieve en fijne motorische functie van de dieren en op de hersenschade gemeten.

Titel studie: Lokaliseren van mesenchymale stam cellen na intranasale toediening in een neonataal hypoxie-ischemie model
DEC nummer: 2011.I.06.059 (2007.I.09.106/vv3)

Volgen van stamcellen in de hersenen na toediening via de neus

Achtergrond: Zuurstof gebrek rond de geboorte kan leiden tot hersenschade in de pasgeborene. Tot op heden is er geen effectieve behandeling voor deze kinderen. Het geven van mesenchymale stamcellen via de neus na neonatale hersenschade in de muis heeft een positief effect op het gedrag van de muizen en verminderd de hoeveelheid schade. De stamcellen worden in kleine druppeltjes opgesnoven via beide neusgaten van de muis en gaan zo de hersenen in. Na een aantal dagen verzamelen de stamcellen zich specifiek op de plek van schade in de hersenen.

Doel/hypothese: Bepalen hoe stamcellen, die via de neus worden toegediend, op de beschadigde plek in de hersenen terecht komen en hoeveel tijd het nodig heeft om de beschadigde plek in de hersenen te bereiken.

Opzet van onderzoek: De stamcellen bevatten een kleurstof die het mogelijk maakt om met een specifieke camera de cellen zichtbaar te maken. De stamcellen worden via de neus toegediend om via die route de hersenen te bereiken.

Doordat de cellen een kleurstof hebben kunnen we in de muizen volgen hoe de stamcellen door de hersenen heen lopen en hoeveel tijd ze nodig hebben om de beschadigde plek in de hersenen te bereiken.

Titel studie: Studie naar gedragseffecten van vasopressine1 antagonisten in CRFtransgene muizen, getest op verschillende leeftijden
DEC nummer: 2011.I.06.060 (was 2010.I.01.014)

Is er bij chronische stress een verschuiving in functie van het ene stresshormoon naar het andere stresshormoon?

Achtergrond: Bij mensen met angst of depressieve klachten is er vaak iets ontregeld in de stress hormoonhuishouding. Door middel van dit onderzoek willen onderzoekers vaststellen of dit gegeven gebruikt kan worden als aangrijpingspunt voor het verminderen van dit soort klachten.

Doel/hypothese: Vaststellen of het ene stress hormoon de rol van het andere stress hormoon overneemt als het stresshormoon huishouding zwaar belast wordt, en of het blokkeren van dit andere hormoon dan stress verlagend werkt.

Opzet van onderzoek: Muizen die teveel van het stress hormoon Corticotropine Releasing Factor (CRF) in het brein hebben wordt een farmacon gegeven dat op het andere stresshormoon, vasopressine, inwerkt. Daarna wordt het effect van deze angstverlagende stof op piepjes van muizenpups, en op lichaamstemperatuur en stresshormoon concentraties in de volwassen geworden muizen gemeten.

Titel studie: Adaptive coding in neuronal networks of the visual cortex
DEC nummer: 2011.I.06.062

Adaptieve mechanismen in corticale neurale netwerken

Achtergrond: De capaciteit van het brein om zich aan te passen aan veranderende omstandigheden ligt ten grondslag aan het goed functioneren van perceptuele, leer- en geheugenmechanismen. De dynamische functionele connectiviteit tussen neuronen vormt het cruciale niveau waarop adaptieve processen plaatsvinden. Door de ontwikkeling van nieuwe experimentele technieken als two-photon imaging kan er nu voor het eerst op dit niveau gemeten worden hoe deze netwerken zich reorganiseren in reactie op veranderende input-signalen. Dit is cruciaal als we de dynamische eigenschappen van perceptie, leren en geheugen beter willen begrijpen.

Doel/hypothese: Het in kaart brengen van adaptieve dynamica op het niveau van functionele netwerken zenuwcellen in het brein.

Opzet van onderzoek: Visuele stimuli worden aangeboden aan geanesthetiseerde muizen waarbij door een gaatje in de schedel een calcium gevoelige stof is aangebracht en opgenomen door cellen in de visuele cortex. Door middel van laserlicht en een microscoop kan vervolgens de calcium-activiteit van grote groepen cellen tegelijk en met hoge resolutie worden gemeten. Door variatie in de visuele stimulatie aan te brengen en dit vervolgens te relateren aan de gemeten dynamiek (activiteit en gevoeligheid van individuele cellen, correlaties tussen activiteitspatronen van meerdere cellen, etc.) kan uiteindelijk achterhaald worden hoe functionele netwerken in het brein zich aanpassen aan de geboden stimulatie.

Titel studie: Functional neuroanatomy of nonapeptide systems in zebrafish DEC nummer: 2011.I.06.063 (was 2009.I.06.047)

De functionele neuro-anatomie van neuropeptiden in de zebravis

Achtergrond: De hormonen oxytocine en vasopressine zijn de belangrijkste regulatoren van sociaal gedrag in zoogdieren en variatie in deze neuropeptide systemen zijn gecorreleerd aan verschillen in socialiteit. Recent onderzoek laat zien dat de homologen van deze neuropeptiden in vissen (isotocine en vasotocine) ook sociaal gedrag zoals scholen beïnvloedt. Onderzoekers willen twee zebravislijnen (Danio rerio) gebruiken om te bestuderen of verschillen in gevoeligheid en activiteit in deze twee systemen ook associëren met constante verschillen in sociaal gedrag in vissen.

Doel/hypothese: Door in deze studie te kijken naar de isotocine/vasotocine receptor distributie en neuronactiviteit in de hersenen hopen onderzoekers meer inzicht te krijgen in het neurale mechanisme van sociaal gedrag. Daarnaast zullen deze resultaten meer duidelijkheid verschaffen over de evolutionaire link tussen sociaal gedrag en verschillen tijdens de ontwikkeling in zoogdieren en niet-zoogdieren.

Opzet van onderzoek: Twee zebravislijnen (wildtype en TAB) zullen worden gebruikt om te zoeken naar variatie in isotocine en vasocine gelinkt aan verschillen in sociaal gedrag. De hersenen van de vissen zullen worden gekleurd om specifieke eiwitten in kaart te brengen. In één experiment zullen de receptoren die reageren op isotocine en vasotocine tijdens sociaal gedrag in kaart gebracht worden en geteld. In het tweede experiment zal de activiteit van isotocine en vasotocine cellen tijdens sociaal gedrag worden gemeten. Dit werk zal essentiële inzichten verschaffen in de evolutie van sociaal gedrag en het is niet mogelijk om deze experimenten met alternatieve methoden, zoals modellen of celkweken, uit te voeren.

Titel studie: Does inflammation-induced increased degradation of GRK2 contribute to inflammatory hyperalgesia DEC nummer: 2011.I.06.064 (was 2010.I.11.245)

Kunnen we chronische pijn voorkomen door de afbraak van GRK2 te voorkomen?

Achtergrond: Een belangrijk deel van de patiënten met een ontsteking blijft pijn houden nadat de ontsteking genezen is. Het mechanisme verantwoordelijk voor chronische pijn is niet duidelijk. GRK2 draagt waarschijnlijk bij aan de ontwikkeling van chronische pijn.

Doel/hypothese: Verwacht wordt dat door het voorkomen van afbraak van GRK2 ervoor gezorgd kan worden dat de overgang van acute naar chronische pijn niet zal optreden.

Opzet van onderzoek: Muizen krijgen twee 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 door behandeling met remmers van eiwitafbraak voorkomen kan worden.

Titel studie: Effect van langdurig hoge en lage corticosteron spiegels op de snelle effecten van corticosteron op de mEPSCs in de hippocampus van de muis. Een dosis respons studie.
DEC nummer: 2011.I.06.065 (was 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. Onderzoekers zijn geïnteresseerd in de vraag hoe stressvolle situaties en de daarmee gepaard gaande hormonale veranderingen de communicatie tussen hersencellen beïnvloeden. Verwacht wordt dat met dit onderzoek op termijn een bijdrage te leveren aan de volksgezondheid.

Doel/hypothese: Doel van dit onderzoek is om 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 invloed van corticosteron wordt gemeten op de spontane activiteit van neuronen van de amygdala. Deze experimenten worden uitgevoerd in vers gesneden plakjes hersenweefsel van muizen 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 and chronic in vivo two photon laser scanning microscopy.
DEC nummer: 2011.I.06.066 (was 2009.I.11.095)

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

Achtergrond: Met behulp van laserlicht en een microscoop is het mogelijk de activiteit en structuur van enkele honderden neuronen tegelijkertijd te testen. Hiermee kan tot in detail bestudeerd worden hoe in de visuele hersenschors informatie wordt verwerkt en de structuur verandert.

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 muis te kunnen meten bij visuele stimulatie en chronisch structuur veranderingen te kunnen meten.

Opzet van onderzoek: Onder narcose wordt bij een muis 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, waardoor een heel netwerk van zenuwcellen onder een microscoop te meten. Voor de structuurmetingen worden specifieke muizen gebruikt.

Titel studie: Evaluatie van de efficiëntie van ijzeroxide en koolstof nanodeeltjes als een fotoakoestisch contrastmiddel bij lymfatische metastasen.
DEC nummer: 2011.I.06.067 (was 2011.I.01.014)

Evaluatie van de efficiëntie van ijzeroxide en koolstof nanodeeltjes als een fotoakoestisch contrastmiddel bij het in beeld brengen van uitzaaiingen in de lymfe

Achtergrond: Eerder onderzoek heeft aangetoond dat toepassing van nanodeeltjes binnen het lymfatisch systeem in gezond weefsel een verhoogde fotoakoestische respons tot gevolg heeft die voornamelijk in de periferie van de lymfe-

klier gelokaliseerd is. Injectie van deze deeltjes bij een diervorm met uitzaaiingen in de lymfeklier moet uitwijzen of de beeldvorming in dit geval veranderd is en of diagnostisering van lymfatische maligne afwijkingen aan de hand van deze verandering mogelijk zou kunnen zijn. Dit onderzoek zou kunnen bijdragen aan de introductie van een nieuwe, goedkope gemakkelijk toepasbare beeldvormende techniek (foto-akoestiek) bij de diagnose van kankergezwellen in de lymfe.

Doel/hypothese: Het aantonen van de mogelijkheid tot het gebruik van ijzeroxide en koolstof nanodeeltjes om lymfatische metastases (uitzaaiingen) te detecteren met behulp van fotoakoestiek.

Opzet van onderzoek: Een injectie van 1 miljoen metastaserende prostaat carcinoom cellen in de (linker) poot van de rat zorgt voor metastasen in de lymfeklieren in 80% van de dieren na 14 dagen. 14 dagen na toediening van deze suspensie volgt een injectie in de voetzool van ijzeroxide (Endorem) of koolstof nanodeeltjes, waarna de dieren 24 uur na toediening geëuthanaseerd zullen worden. Verwijdering en fotoakoestisch onderzoek van de lymfeklieren zal hierna volgen.

Stapsgewijze uitvoering van het onderzoek zal worden gedaan naar aanleiding van de resultaten van elk individueel dier en een voorafgaande pilotstudie met enkele dieren is bedoeld om de tijd dat het dier de tumor heeft zoveel mogelijk te verkorten.

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

DEC nummer: 2011.1.06.068

Achtergrond: Obesitas is op dit moment een van de belangrijkste en snelst groeiende gezondheidsproblemen in de westerse samenleving. Het effect van genen die voedselinname reguleren zijn wereldwijd in laboratoria veel onderzocht in muizen die door een spontane mutatie obesitas ontwikkelen. De tubby (=dikbuikig) muis mist het tubby gen, en ontwikkelt op volwassen leeftijd diabetes en obesitas. Het tubby gen komt tot expressie in hersengebieden die betrokken zijn bij eetgedrag (bijvoorbeeld de hypothalamus). Maar wat de concrete functies van dit gen zijn in deze hersengebieden is nog onbekend.

Doel/hypothese: In dit onderzoek willen onderzoekers de functie van tubby bestuderen in specifieke hersengebieden en kijken naar de invloed op eetgedrag. Leidt verminderde expressie van dit gen in een bepaald hersengebied tot een verhoging van voedselinname? Onze hypothese is dat het uitschakelen van het tubby gen in de hersengebieden gerelateerd aan voedselinname (ventromediale hypothalamus en ventrale tegmental area) zal leiden tot verhoging van voedselinname dat resulteert in een obese rat.

Opzet van het onderzoek: Het is de bedoeling antwoord te krijgen op de volgende vraag: Hoe beïnvloedt tubby voedselinname bij ratten? We weten al dat (1) afwezigheid van tubby in muizen leidt tot obesitas en dat (2) tubby tot expressie komt in hersengebieden die betrokken zijn bij de regulatie van de energiebalans. In dit experiment wordt de expressie van tubby in specifieke hersengebieden (ventromediale hypothalamus en ventral tegmental area) verlaagd door middel van een injectie met een virus die zorgt voor uitschakeling van het tubby gen. Daarnaast krijgen de ratten een transmitter in de buikholte geïmplanterd die de temperatuur en activiteit registreert. Zo kan de voedsel- en activiteitspatronen in deze ratten bestudeerd worden zonder ze verder te storen. Eten ze meer? Worden ze minder actief (verbruiken minder energie)? Wat zijn de voedselpatronen? Analyse van het energie inname/verbruik patroon van deze ratten zal meer vertellen over de rol van tubby in de energiebalans. Na afloop van het experiment worden de ratten gedood en worden de breinen eruit gehaald om te controleren of het uitschakelen van tubby in de juiste hersengebieden was.

Titel studie: Het maken van een GGO Nucleair calcium and gen regulatie in the remodelled heart. Constructnaam: pBSTFloxCAT-GCaMP3nu en pBSTFloxCAT-GCaMP3cyto
DEC nummer: 2011.I.06.069

Hartziekten gaan vaak gepaard met remodellering van de hartspier. De veranderingen in genregulatie zijn te relateren aan veranderingen in calciumhuishouding in de hartspier. Wat echter de rol van calcium in de celkern is tijdens dit remodelleringsproces is onduidelijk. Door een fluorescent calcium reporter eiwit in de celkern van de hartspiercellen van muizen tot expressie te brengen, zullen we meer inzicht krijgen in de kinetiek van de calciumhuishouding tijdens hartziekte. Doel is om met behulp van het verkregen inzicht bestaande computermodellen van de calciumhuishouding in de hartspiercel te verbeteren en nieuwe aangrijpingspunten voor therapieën tegen hartziekte te vinden.

Titel studie: Het maken van een GGO regulatie van lymfocyten; studies door transgenese van relevante moleculen voor de antigeen specifieke herkenning
Constructnaam: pTcRalpha en pTcRbeta
DEC nummer: 2011.I.06.070

“Heat shock” eiwitten spelen een belangrijke rol bij reuma. In dit onderzoek worden afweercellen onderzocht die deze eiwitten herkennen. 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 beantwoordt worden.

Vergadering 10 augustus 2011

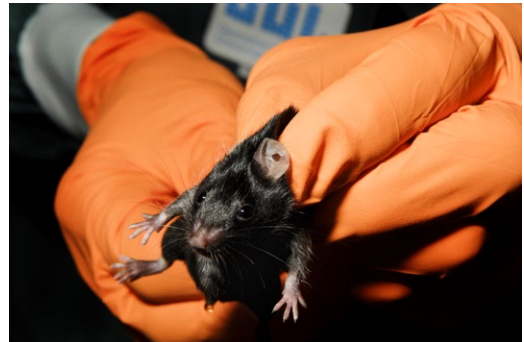
Titel studie: Prepareren en aanhouden van dieren t.b.v. maken van GG-muismodellen, cryopreservatie en sanering
DEC nummer: 2009.I.05.027

Prepareren en aanhouden van dieren t.b.v. maken van GG-muismodellen, cryopreservatie en sanering

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

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

Opzet van onderzoek: In het hier beschreven project worden muizen gesaneerd, cryo-gepreserveerd en worden er genetische muismodellen gegenereerd. De hiertoe gebruikte technieken behoren tot het standaard instrumentarium van de afdeling Transgenese te Utrecht.



Hier rechts een serie foto's ter illustratie van de oorknip. Een stukje weefsel van ongeveer 2 mm worden verkregen uit het oor van de muis d.m.v. een ponstang. D.m.v. de oorknip kan het dier niet alleen worden geïdentificeerd, maar ontstaat er ook de mogelijkheid om bij het vervaardigen van transgene dieren aan te tonen of de nakomelingen daadwerkelijk genetisch gemodificeerd zijn. Bij de oorknip wordt namelijk een weefselmonster verkregen. Uit dit weefsel wordt DNA verkregen waarmee het genetisch materiaal kan worden bepaald en gecontroleerd op aanwezigheid van de genetische modificatie. Dit proces wordt genotypering genoemd.

Titel studie: The effect of osteopontin on neonatal white matter damage and functional outcome.
DEC nummer: 2011.I.08.072 (was 2010.I.01.016)

Invloed van Osteopontine op hersenschade bij te vroeg geboren baby's

Achtergrond: Hersenschade bij te vroeg geboren baby's is een groot en veel voorkomend probleem met grote gevolgen voor de ontwikkeling later in het leven. Er is nog weinig bekend over hoe hersenschade bij te vroeg geboren baby's ontstaat, daarbij zijn de behandelingsmogelijkheden zeer beperkt. Mogelijk speelt een ontstekingsreactie een rol bij het ontstaan van de hersenschade. Osteopontine is een eiwit wat belangrijk is voor o.a. cel overleving en ontwikkeling. Door Osteopontine toe te dienen kan de hersenschade verminderd dan wel hersteld worden. Dit zou mogelijk leiden tot een therapie bij pasgeboren baby's en zorgen voor een betere prognose en ontwikkeling.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is te onderzoeken wat het effect is van Osteopontine op hersenschade bij pasgeboren muizen en te bepalen wat de best werkende dosering is, gegeven via de neus of via het hart. Naast het effect op hersenschade willen we ook kijken of de dieren die behandeld worden met Osteopontine beter functioneren (geheugen en motoriek).

Opzet van onderzoek: De hersenschade in te vroeg geboren baby's wordt nagebootst in pasgeboren muizen. De muizen worden hierna behandeld met een van de doseringen Osteopontine of met oplosmiddel. Er wordt op verschillende tijdstippen gekeken: er wordt na 48 uur, 5 dagen, 15 dagen en 30 dagen gekeken naar de werkzaamheid van Osteopontine op zowel celdood en celontwikkeling, ontstekingswaarden, hersenschade (anatomisch) en motorische vaardigheden (o.a. adhesive removal test, rotarod) en het geheugen/cognitie (novel object recognition test NORT).

Titel studie: Belonende waarde van voedsel als voorspelling voor reactie op een vet/suikerrijk dieet
DEC nummer: 2011.I.03.027

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

Achtergrond: Obesitas is een van de belangrijkste gezondheidsproblemen in de westerse samenleving van vandaag. Om de neurobiologische aspecten van obesitas te bestuderen gebruiken de onderzoekers ratten met een vet-suikerrijk (HFHS) dieet. Deze ratten ontwikkelen obesitas en in eerdere experimenten hebben de onderzoekers aangetoond dat deze ratten ook bereid zijn om harder 'te werken' voor een suiker beloning. Daarnaast is er aangetoond dat in ratten op HFHS dieet de genexpressie van bepaalde neuropeptiden (NPY, AgRP en a-MSH) is veranderd in de hersenen. Van deze neuropeptiden is bekend dat ze betrokken zijn bij de regulatie van voedselinname en bij de motivatie om te eten. In de huidige studie wordt onderzocht wat het effect is van deze neuropeptiden op de motivatie om te werken voor een suikerbeloning. Bovendien wordt er onderzocht waar in de hersenen de verhoogde motivatie om te werken voor een suikerbeloning wordt gereguleerd.

Doel/hypothese: Het doel van deze aanvraag is inzicht te verkrijgen in de neuropeptides/receptoren die veranderingen bewerkstelligen in de motivatie om te werken voor een suikerbeloning. Daarnaast wordt bekeken in welke hersengebieden deze neuropeptiden effect hebben op de motivatie om te werken voor een suikerbeloning.

Opzet van onderzoek: De ratten krijgen een canule in het hersenventrikel of bilateraal canules in hersengebieden die betrokken zijn bij motivatie (ventral tegmental area, laterale hypothalamus, of nucleus accumbens) waardoor de onderzoekers farmaca kunnen toedienen. In deel C2 krijgen de ratten een canule in het hersenventrikel waardoor farmaca centraal in de hersenen kunnen worden toegediend. Daarnaast krijgen deze ratten nog een transmitter (meet activiteit en temperatuur) in de buikholte geïmplanteerd. Daarmee kan naar het verband tussen thuishoof activiteit en motivatie om voor lekker eten te werken worden gekeken. Nadat de ratten van deze operatie zijn hersteld, leren de ratten om te werken voor een beloning (suikerpellet). In deze studie worden in de verschillende hersengebieden of centraal in het brein verscheidene neuropeptides (NPY, AgRP en a-MSH) geïnjecteerd, waarvan bekend is dat ze invloed hebben op eetgedrag

en/of motivatie. Na afloop van het experiment worden de ratten gedecapiteerd en worden de breinen eruit gehaald om te controleren of de plaatsing van de canules in de juiste hersengebieden was. Zo komen onderzoekers te weten wat het effect is van elke neuropeptide op de motivatie om te werken voor een suikerbeloning, en ook in welk hersengebied dit effect gereguleerd wordt.

Titel studie: De effecten van cannabinoiden op voedselinname

DEC nummer: 2011.I.08.073

De rol van lichaamseigen cannabinoiden in eetgedrag

Achtergrond: In ons brein bestaan verschillende signalen die aangeven of we moeten gaan eten. Een zo'n signaal bestaat uit 'endocannabinoiden'. Dit zijn stoffen die op cannabis (marijuana) lijken, maar door ons eigen lichaam worden aangemaakt. Overconsumptie, met zwaarlijvigheid (obesitas) tot gevolg, kan daarom bestreden worden door stoffen die dit 'endocannabinoïde' signaal aan banden leggen (antagonisten). Dit is al eerder geprobeerd, maar de antagonisten die toentertijd gebruikt werden hadden bijwerkingen als depressie en angst. Nu zijn er nieuwe antagonisten ontwikkeld die mogelijk minder bijwerkingen hebben, maar de vraag is of ze ook gewichtsverlies veroorzaken.

Doel/hypothese: Onderzoeken of de nieuwe antagonisten (met minder bijwerkingen) voor het endocannabinoïde systeem evenzeer tot gewichtsvermindering leiden als de oude antagonisten (met meer bijwerkingen).

Opzet van onderzoek: Het eetgedrag van ratten wordt geregistreerd door digitaal bij te houden hoe vaak en hoeveel ze eten. Dit wordt gedaan in verschillende groepen ratten. Na een baseline periode waarin we kijken hoeveel de ratten standaard eten, wordt in één groep een controle stof ingespoten voorafgaand aan de meting. In een andere groep wordt een ouderwetse cannabinoïde antagonist ingespoten, en in weer een andere groep een nieuwe cannabinoïde antagonist. Dit gebeurt een week lang, waarin de ratten ook dagelijks gewogen worden. Dit onderzoek moet in eerste instantie in proefdieren worden uitgevoerd, aangezien de nieuwe cannabinoïde antagonisten nog niet zijn goedgekeurd voor menselijk gebruik.

Titel studie: TDP43-A315T

DEC nummer: 2011.I.08.074

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 gemiddeld na 3 jaar, meestal aan de gevolgen van respiratoire insufficiëntie (ernstig tekort aan zuurstof). 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. Bij ongeveer 3% van die familiale ALS gevallen is een mutatie in het TARDBP-gen verantwoordelijk voor de ziekte. Deze patiënten zijn echter op klinisch en neuropathologisch niveau nauwelijks te onderscheiden van patiënten zonder mutatie. Cytoplasmatische aggregaten met daarin het eiwit wat gecodeerd is door TARDBP, TDP-43 zijn een pathologisch kenmerk van ALS.

Muizen die het gemuteerde (humane) TDP43-gen tot expressie brengen, ontwikkelen een fenotype dat sterk lijkt op humaan ALS en kan daarom worden 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 abnormale manier van lopen door spierzwakte in de achterpoten. Na 120 dagen verergert deze afwijkende tred en er treedt gewichtsverlies op.

Binnen onze onderzoeksgroep wordt dit muismodel gebruikt om een beter inzicht te krijgen in de pathogenese van ALS.

Titel studie: Het werkingsmechanisme van testosteron/Sildenafil combinatietherapie in een diermodel voor vrouwelijke seksuele dysfunctie
DEC nummer: 2011.I.08.075

Onderzoek naar de werkingsmechanismen van de combinatie therapie van testosteron en Sildenafil in een diermodel voor vrouwelijke seksuele dysfunctie

Achtergrond: Vrouwelijke seksuele dysfunctie is een vaak voorkomend probleem ($\pm 25\%$ van alle vrouwen). Met een diermodel kan deze groep onderzoek doen naar mogelijke therapieën. Testosteron in combinatie met Viagra (deze stof remt PDE5. PDE5 is een enzym dat betrokken is bij signaaloverdracht in cellen) heeft een stimulerende werking op seksueel gedrag in dysfunctionele vrouwtjes ratten. Bekeken wordt wat de onderliggende mechanismen zijn van de stimulerende werking van bovengenoemde combinatietherapie. Aan het gebruik van testosteron door vrouwen kleven nogal wat bezwaren. Het uiteindelijke doel is om in de combinatietherapie testosteron te kunnen vervangen door een stof met minder bijwerkingen.

Doel/hypothese: Het doel is uit te zoeken via welk mechanisme testosteron bijdraagt aan de combinatietherapie van testosteron en een PDE5 inhibitor. Op basis van de literatuur wordt gedacht dat één van de actieve metabolieten van testosteron, 3 alpha-androstanediol, via activatie van GABA_A receptoren de motivationele aspecten van seksueel gedrag stimuleert. Een andere mogelijkheid is dat testosteron een effect heeft op de aanmaak van bepaalde eiwitten (genomisch effect), die op hun beurt weer seksueel gedrag stimuleren.

Opzet van onderzoek: In vrouwtjes ratten met een verminderde seksdrive worden verschillende behandelingen getest. In de eerste serie experimenten zal testosteron 4 uur of 1 uur voor het begin van de sekstest worden given. Dit experiment is vooral bedoeld om onderscheid te kunnen maken tussen genomische en niet-genomische effecten van testosteron. In een volgende serie van experimenten willen we een bepaalde metaboliet van testosteron gaan testen.

Titel studie: *Effects of sub-chronic inhibition of brain dopamine reuptake on the developing brain*
DEC nummer: 2011.I.08.076

Het langdurig effect van psychotropische medicatie op jonge leeftijd

Achtergrond: Recente bevindingen uit proefdieronderzoek suggereren dat blootstelling aan hoge concentraties van de boodschapperstof 'dopamine' in de hersenen, zoals bewerkstelligd door Ritalin (methylfenidaat), aan jonge proefdieren langdurige veranderingen veroorzaakt in de uitgroei van bepaalde hersencellen, de zgn. dopamine cellen, door een proces van 'chemische imprinting' (kortstondige verstoringen tijdens de ontwikkeling leiden tot meetbare veranderingen op de lange termijn). Dergelijke veranderingen zijn nooit gevonden in volwassen dieren. De onderzoekers willen bekijken of ze een dergelijke chemische imprinting kunnen onderzoeken met een nieuwe MRI techniek: farmacologische MRI.

Doel/hypothese: Het visualiseren van chemische imprinting na kortstondige verstoring van de dopamine-balans in het brein, met behulp van farmacologische MRI. Farmacologische MRI meet hersenactiviteit direct na het toedienen van een stof, in dit onderzoek Ritalin. De verwachting is dat er een lagere hersenactivatie te zien is in jong behandelde dieren, maar niet in volwassen dieren, ten opzichte van onbehandelde dieren.

Opzet van onderzoek: Behandeling van ratten op jonge leeftijd en volwassen leeftijd met een stof die de heropname van vrijgekomen dopamine tegengaat, namelijk GBR-12909. Onderzoekers wachten vervolgens totdat de dieren allemaal volwassen zijn geworden, en maken dan de farmacologische MRI scan. Hierbij wordt tijdens het scannen Ritalin gegeven om het systeem dat gereguleerd wordt door dopamine 'aan te zetten'. Vervolgens worden de dieren opgeofferd en wordt op celniveau gekeken naar de verschillende componenten van dit systeem. Tot slot wordt gekeken of de MRI bevindingen overeen komen met de bevindingen uit het post-mortem weefsel.

Titel studie: Characterizing Semaphorin 3F mice on a standardised behavioural test battery for locomotor and cognitive performance
DEC nummer: 2011.I.08.077

Karakterisatie van de Semaphorin 3F knockout muis op een uitvoerige test batterij voor (cognitief) gedrag

Achtergrond: Psychiatrische aandoeningen als autisme en schizofrenie vinden hun oorsprong in een verstoring van de ontwikkeling van de hersenen. Dopamine projecties van dieperliggende structuren naar de cortex zijn van groot belang in een zich normaal ontwikkelend brein. De Semaphorin 3F knockout muis is een genetisch model voor stoornissen in de ontwikkeling van het dopamine-systeem in de hersenen. Over de effecten van deze genetische manipulatie op het latere gedrag van de muis is nog niets bekend.

Doel/hypothese: Het karakteriseren van de Semaphorin 3F muis op een aantal belangrijke gedragsparameters als gezondheid, locomotie, activiteit, angst en cognitie om te bepalen wat het effect is van de genetische manipulatie in deze muis op het gedragsfenotype.

Opzet van onderzoek: Semaphorin 3F knockout, heterozygote en wildtype muizen worden vanaf de vroege adolescentie tot in volwassenheid getest op een batterij die de volgende elementen bevat: algemene gezondheidsstatus, neurologische reflexen, locomotie, basale activiteit, angst en leertaken om lange en korte termijn geheugen (zowel voor sociale als niet-sociale stimuli) en de mate van cognitieve flexibiliteit te kunnen onderzoeken.

Titel studie: De rol van microtubule dynamiek en eiwit transport in axon regeneratie
DEC nummer: 2011.I.08.078

De rol van microtubuli stabiliteit en eiwit transport in axonaal herstel

Achtergrond: Schade aan zenuwen kan leiden tot tal van ernstige aandoeningen zoals bijvoorbeeld een dwarslaesie (verlamming van benen, of bij hogere letsels ook van de armen of de ademhalingspijpen). Uit onderzoek blijkt dat zenuwregeneratie meer succesvol is in het perifere zenuwstelsel (PNS) dan in het centrale zenuwstelsel (CNS) waar zenuwen een slecht regeneratief vermogen hebben en moeilijk herstellen na schade. Recent onderzoek suggereert dat bij zenuwcel regeneratie de herinrichting van basale celbiologische processen, zoals het celskelet en materiaal transport van essentieel belang zijn. Dit project heeft als doel te onderzoeken hoe nu precies het celskelet en de transport machinerie ten grondslag liggen aan zenuwcel regeneratie in het PNS om vervolgens zenuwcel regeneratie in het CNS te kunnen verbeteren.

Doel/hypothese: Het doel is om duidelijkheid te krijgen over de rol van de microtubuli en transport eiwitten tijdens de regeneratie van axonen. Welke processen hebben een gunstig effect op een voorspoedige regeneratie.

Opzet van onderzoek: Alle experimenten op de proefdieren (muizen) zijn hetzelfde omdat alle manipulaties worden gedaan na decapitatie en het op kweek zetten van de zenuwcellen of de weefselexplants. De onderzoekers doen vervolgens alle experimenten in de geweekte culturen en 1-2 weken na de decapitatie (langer leven de cellen niet). De zenuwcellen zullen worden getransfecteerd met verschillende DNA constructen (GFP-fusie eiwitten, RNA interferentie plasmides, virale vectoren etc.), waarna de axonen zullen worden doorgesneden. Op deze wijze zullen ze de functie van verschillende eiwitten, en hun interacties, bestuderen en zo een beter begrip krijgen van hun functie tijdens axon regeneratie.

Titel studie: The SEP in two different inbred rat strains which differ in pain sensitivity: A dose-response curve
DEC nummer: 2011.I.08.079

De somatosensory evoked potential (SEP) in 2 verschillende inteelt rattenstammen die verschillen in pijngevoeligheid: een dose-response curve

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 beïnvloed. Onze onderzoeksgroep heeft een model ontwikkeld, waarbij aan de hand van het meten van hersenactiviteit (de zogenoemde “SEP”) 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: Omdat de verwachting is dat hersenactiviteit de mate van ervaren pijn bij dieren reflecteert, verwachten onderzoekers dat dieren met een lage pijngevoeligheid en een hoge pijngevoeligheid verschillen in pijngerelateerde hersenactiviteit.

Opzet van onderzoek: De pijngerelateerde hersenactiviteit (de “SEP”) van twee rattenstammen die contrasteren op pijngevoeligheid (hoog versus laag) zal worden gemeten. Aangezien het mechanistisch (nog) niet mogelijk is de verwerking van 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: Further development of odour discrimination test for judgement bias in BALB/c mice
DEC nummer: 2011.I.08.080

Verdere ontwikkeling van een geur test voor judgement bias (beoordelings voorkeur) in BALB/c muizen

Achtergrond: Een negatieve interpretatie van ambigue stimuli is een fenomeen dat voorkomt bij mensen met een hoog angstniveau of angststoornis. Ook in verschillende diersoorten is gevonden dat stimuli van onbekende waarde (bijvoorbeeld een mengsel van geuren die respectievelijk iets lekkers of iets vies voorspellen) meer negatief geïnterpreteerd worden als het dier in een negatieve emotionele staat is. Huidige diertesten die worden gebruikt om angst bij mensen te modelleren zijn diersoortspecifiek en meten angst in een specifieke omgeving. Een judgement bias test is meer vergelijkbaar tussen diersoorten, en zou ook gebruikt kunnen worden om de algemene emotionele staat te meten als welzijnsindicatie.

Doel/hypothese: Verder ontwikkelen van de eerder uitgevoerde test met geuren die gebruikt kan worden als test voor judgement bias. Het doel: uitvinden of de judgement bias die is gevonden in de vorige test, voortkomt uit een verhoogd angstniveau door dezelfde test opnieuw uit te voeren onder toediening van angstverlagende middelen.

Opzet van onderzoek: Muizen worden geconditioneerd met geuren in de thuishooi. Hierbij wordt tijdens verschillende training-trials een geur gepaard met een amandelstukje en een andere geur gepaard met een bittere (vieze) amandel. In de test wordt gekeken hoe de dieren reageren op een mix van deze twee geuren. Een deel van de muizen worden angstverlagende middelen toegediend voordat ze getest worden. Onderzoek in proefdieren: gedrag en leren.

Titel studie: Rapid and delayed effects of acute corticosterone treatment on intrinsic excitability of prefrontal cortex neurons in mice
DEC nummer: 2011.1.08.081

Snelle en trage effecten van corticosteron op de activiteit van hersencellen in de prefrontale hersenschors van muizen

Achtergrond: Het stresshormoon cortisol is verhoogd na blootstelling aan stress, maar ook in verscheidene ziektebeelden zoals depressie en post-traumatisch stress syndroom. Studies wijzen uit dat verscheidene hersengebieden beschadigd kunnen raken door stresshormonen. Patiënten met verhoogd cortisol kampen dan ook met problemen als geheugenverlies en verminderde aandacht. De onderzoeksgroep heeft al laten zien dat 'corticosteron' (het stresshormoon in knaagdieren) ervoor zorgt dat hersencellen in de hippocampus (betrokken bij geheugen) minder gemakkelijk te activeren zijn. Het is nog niet bekend of corticosteron ook effecten heeft in de prefrontale schors, een gebied dat o.a. betrokken is bij aandacht.

Doel/hypothese: Corticosterone heeft directe effecten op het gemak waarmee hersencellen in de prefrontale schors te activeren zijn.

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.

Vergadering 14 september 2011

Titel studie: Herstel van de auditieve zenuw middels toediening van neurotrofe factoren in het middenoor DEC nummer: 2011.I.09.083

Herstel van de auditieve zenuw middels toediening van neurotrofe factoren in het middenoor

Achtergrond: Mensen met ernstig gehoorverlies kunnen in aanmerking komen voor een cochleair implantaat. Dit houdt in dat er een elektrode wordt geïmplantéerd in het slakkenhuis, 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.

Doel/hypothese: Ontwikkeling en toepassing van een klinisch toepasbare lokale toedieningsmethode van BDNF ter bevordering van de integriteit van de gehoorzenuw na doofheid door schade aan het slakkenhuis (de cochlea).

Opzet van onderzoek: Cavia's worden doof gemaakt middels een eenmalige injectie met 2 medicijnen waarvan bekend is dat ze doofheid veroorzaken (kanamycine en furosemide). Na 2 weken wordt een gaatje in het ronde venster membraan gemaakt en worden Gelfoam gedrenkt in een groeifactor oplossing (BDNF) en vervolgens een elektrode op het ronde venster geplaatst. De gehoorfunctie van de cavia's wordt wekelijks geregistreerd gedurende maximaal 4 weken en op vooraf vastgestelde tijdstippen worden de cavia's geëuthanaseerd en opgewerkt voor verder histologisch onderzoek. In microscopische preparaten wordt gekeken hoeveel van de voor het gehoor belangrijke cellen verloren zijn gegaan (zintuig- en zenuwceltellingen).

Titel studie: Lange termijn effecten van MSC behandeling na hypoxisch-ischemische hersenschade DEC nummer: 2011.I.09.084

Achtergrond: Zuurstofgebrek rond de geboorte is een veelvoorkomende oorzaak van hersenschade in de pasgeborene. Tot op heden is er geen therapie beschikbaar die de gedane schade kan verminderen. Eerdere studies in een muismodel hebben al laten zien dat het behandelen van hersenschade bij de pasgeborene met mesenchymale stamcellen een positief effect heeft op de hoeveelheid schade. Het is echter nog onbekend wat de effecten van behandeling met mesenchymale stamcellen op lange termijn zijn.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is het bepalen van de lange termijn effecten van behandeling met mesenchymale stamcellen na hersenschade bij de pasgeborene.

Opzet van onderzoek: Muizen met hersenschade worden behandeld met mesenchymale stamcellen op 3 en 10 dagen na het ontstaan van de schade. De cellen worden door de muis opgesnoven waarna ze de hersenen binnen gaan. Vanaf dat moment wordt de motorfunctie (de motoriek) bepaald, omdat dat een maat is voor herstel van de schade. Daarnaast willen onderzoekers ook het geheugen van de muizen testen om te zien of die effecten van stamcel behandeling ook blijvend zijn. De muizen zullen gedurende hun hele leven gevolgd worden en na 1,5 jaar zal bepaald worden of er ook negatieve effecten van behandeling met MSC zijn.

Titel studie: De rol van sociale ontwikkeling in drugsverslaving DEC nummer: 2011.I.09.087

De rol van sociale ontwikkeling in drugsverslaving

Achtergrond: Sociaal gedrag tijdens de adolescentie, met name in de vorm van sociaal spel, is van groot belang voor de sociale en cognitieve ontwikkeling van het individu. Uit dierexperimentele studies is gebleken dat speldeprivatie leidt

tot langdurige gedragsafwijkingen binnen het cognitieve en sociale domein. Klinisch onderzoek heeft aangetoond dat antisociale persoonlijkheidsstoornissen een risicofactor vormen voor drugsverslaving. Tevens heeft onderzoek uitgewezen dat er een overeenkomst is tussen de hersenstructuren die betrokken zijn bij het reguleren van natuurlijke beloners (eten, sociaal gedrag en seks) en verslavingsgedrag.

Doel/hypothese: Opheldering geven van de neurale en gedragsmechanismen die ten grondslag liggen aan de relatie tussen een verstoorde sociale ontwikkeling en verslavingsgedrag.

Opzet van onderzoek: In dit project zal het effect van een verstoorde sociale ontwikkeling, d.m.v. speldeprivatie tijdens de adolescentie, op verslavingsgedrag onderzocht worden. Verschillende aspecten van verslavingsgedrag zullen onderzocht worden, zoals de initiatie van cocaïne zelf-toediening, de gevoeligheid voor de belonende effecten van cocaïne en de gevoeligheid voor terugvalgedrag. De inzet van proefdieren (ratten) 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: Synaptische plasticiteit in organotypische hersenkweken

DEC nummer: 2011.I.09.088

Balans tussen excitatoire en inhibitoire signalen in de hersenen

Achtergrond: Onze hersenen zijn zeer flexibel en dynamisch. Dat zorgt ervoor dat we zelfs tot op hoge leeftijd dingen kunnen leren en nieuwe herinneringen kunnen opslaan. Helaas zorgt deze flexibiliteit er soms ook voor dat er iets mis gaat en dan ontstaan neurologische aandoeningen zoals epilepsie, schizofrenie, autisme, etc. Zulke aandoeningen zijn vaak het gevolg van een verstoorde balans tussen signalen die neuronale activiteit stimuleren ('excitatoire' signalen) en signalen die activiteit remmen ('inhibitoire' signalen).

Doel/hypothese: In dit onderzoek proberen onderzoekers beter te begrijpen hoe excitatoire en inhibitoire signalen in de hersenen elkaar beïnvloeden en welke eiwitten hierbij een rol spelen.

Opzet van onderzoek: Signalen in de hersenen worden doorgegeven via verbindingen tussen zenuwcellen, synapsen genaamd. Onderzocht zal worden hoe deze synapsen veranderen als gevolg van veranderingen in hersenactiviteit. Hiervoor wordt de hersenactiviteit in gekweekte hersenplakjes, waarin de synapsen in hun 'natuurlijke' leefomgeving zijn, gemani-puleerd. Er wordt gebruik gemaakt van een speciale '2-fotonen microscoop' om de synapsen nauwkeurig te kunnen zien en hun veranderingen 'live' te kunnen volgen. Met behulp van moderne technieken uit de moleculaire biologie bestude-ren onderzoekers de functie van verschillende eiwitten en hun interacties in deze processen.

Titel studie: De rol van CRF/ de HPA as in de lage PPI-respons van de DBA-muis

DEC nummer: 2011.I.09.089 (was 2009.I.02.010)

De rol van het stresssysteem in de lage PPI-respons van de DBA-muis

Achtergrond: Psychotische ziekten worden in verband gebracht met stress, maar onderliggend mechanisme is goeddeels onbekend. Transgene muizen met overactief CRF (stress-) systeem hebben verstoorde informatieverwerking - die geassocieerd wordt met psychose. In deze studie wordt gekeken naar de rol van het stresssysteem in een andere muizenstam met verstoorde informatieverwerking, de DBA-muis.

Doel/hypothese: Vaststellen in hoeverre de verstoorde informatieverwerking in de DBA-muis samenhangt met veranderingen in het stresssysteem.

Opzet van onderzoek: Muizen krijgen stoffen toegediend die ingrijpen op het stresssysteem in de hersenen. Vervolgens wordt gemeten wat er gebeurt met de informatieverwerking van deze muizen. Een maat voor informatieverwerking wordt verkregen met de zogenaamde prepulse inhibitietest, een test die gebaseerd is op schrikreacties die worden uitgelokt

door het horen van geluiden van afwisselende sterkte. Hoe groter de schrikreactie, hoe slechter de informatieverwerking. Elke muis ondergaat deze test (duur: 25 min) in totaal 4 maal, met tussenpozen van minimaal 1 week tijd, om de dieren niet teveel te belasten en de respons zo weinig mogelijk te beïnvloeden.

Titel studie: Voorkomen van effecten van negatieve vroege levenservaringen op de structuur en functie van de hersenen: neurogenese en decision-making.
DEC nummer: 2011.I.09.090

De invloed van moederzorg op de structurele en functionele ontwikkeling van de hersenen

Achtergrond: Epidemiologische studies suggereren een relatie tussen negatieve gebeurtenissen gedurende de vroege (postnatale) periode en een toegenomen risico op lichamelijke en psychiatrische aandoeningen op volwassen leeftijd. Er zijn sterke aanwijzingen dat stressvolle gebeurtenissen in het vroege leven en een verhoogde blootstelling aan glucocorticoiden (stresshormonen) ten grondslag ligt aan deze relatie. Gedragsstudies laten zien dat het scheiden van moeder en pups op jonge leeftijd de stressgevoeligheid, cognitieve prestaties (in ruimtelijke leertaken) en hersenstructuur van knaagdieren op volwassen leeftijd beïnvloedt.

Doel/hypothese: In dit project bestuderen onderzoekers of deze veranderingen kunnen worden voorkomen door dieren te behandelen met een stof, genaamd RU486. Door deze experimenten komen onderzoekers direct te weten of de effecten van het scheiden van moeder en pups kunnen worden voorkomen.

Opzet van onderzoek: De dieren zullen op 3 dagen na de geboorte voor 24 uur van de moeder worden gescheiden. Op adolescent leeftijd worden zij behandeld met een placebo of met RU486. Vervolgens wordt het effect van de behandeling op de hersenen en op de cognitieve prestaties bekeken. Deze handelingen zijn in mensen niet op deze manier mogelijk. Deze nieuwe inzichten kunnen op termijn mogelijk therapeutische toepassingen hebben. Gezien het maatschappelijke en wetenschappelijke belang van deze experimenten en het relatief geringe ongerief voor de dieren worden de experimenten ethisch aanvaardbaar geacht.

Titel studie: Vestibular damage by KTP laser assisted stapedotomy, a pilot study in guinea pigs
DEC nummer: 2011.I.09.091

Schade aan het vestibulum door stapedotomie met de KTP-laser

Achtergrond: Bij otosclerose groeit het laatste gehoorbeentje, de stijgbeugel, vast aan het binnenoor (het evenwichtsorgaan en het slakkenhuis). Om het gehoorverlies te herstellen, wordt er een gaatje gemaakt in de stijgbeugel om een prothese in te plaatsen. Dit gaatje kan mooi gemaakt worden met gebruik van een laser (de KTP-laser), maar dit kan mogelijk schade geven in het binnenoor, wat kan leiden tot doofheid, duizeligheid of oorsuizen. Deze studie wordt gedaan om eventuele schade aan het binnenoor beter in kaart te brengen en later te bepalen welke laser behandeling de minste schade oplevert.

Doel/hypothese: Het doel van het onderzoek is bepalen of met een diemodel schade aan het binnenoor, veroorzaakt door KTP laser, kan worden aangetoond. Het betreft een pilot project.

Opzet van onderzoek: Bij 6 cavia's zal er een gaatje gemaakt worden in de stijgbeugel met de KTP laser, om daarna onder de microscoop de schade aan het binnenoor te bepalen.

Titel studie: Identificatie van genetische loci voor depressie; een gen-omgevings interactie studie
DEC nummer: 2011.1.09.092

De identificatie van gen-omgevingsinteracties voor de ontwikkeling van depressie

Achtergrond: Depressie is een ernstig ziektebeeld met een hoge prevalentie. Wereldwijd leidt dit ziektebeeld tot ongeveer één miljoen zelfmoorden per jaar (Chishti et al., 2003). Dit onderzoek is erop gericht meer inzicht te verkrijgen in de interactie tussen genetica en sociale omgeving die een belangrijke rol spelen bij de ontwikkeling van depressie. DNA methylatie is het proces dat de structuur van het DNA verandert en waardoor het niet langer meer afleesbaar is voor de aanmaak van gen-producten. Deze gen-producten zorgen er normaalgesproken voor dat biologische processen in de hersenen goed verlopen.

Doel/hypothese: Op basis van pre-klinisch onderzoek inzicht verkrijgen in de interactie tussen genen, sociale leefomgeving en hersensystemen die ten grondslag liggen aan deze emotionele en cognitieve gedragscomponenten.

Opzet van onderzoek: Genetisch gevoelige en ongevoelige muizen worden tijdens hun jonge adolescentie blootgesteld aan sociale isolatie of groepshuisvesting. Vervolgens wordt de mate van DNA-methylering in hersengebieden van deze experimentele groepen vergeleken.

Vergadering 12 oktober 2011

Titel studie: Gedragmatig het auditieve geheugen van zebra-vinken testen DEC nummer: 2011.I.10.093

Hoeveel heeft een zebra-vink van zijn vader geleerd? En wat is belangrijker voor een vogel voor het herkennen van zijn ouders, de “stem” of het “woordgebruik”?

Achtergrond: Zangvogels, zoals de zebra-vink, zijn vanwege hun vermogen een liedje te leren een goed model voor menselijke taalontwikkeling. Beter begrip van zang geheugen is daarom nuttig om te begrijpen hoe mensen taal onthouden, wat van belang is voor bepaalde taalafwijkingen. In dit onderzoek is het de bedoeling een gedragstest te ontwikkelen waarmee kan worden onderzocht hoeveel een vogel van het liedje van zijn ouders heeft geleerd, en welke aspecten van het liedje belangrijk zijn voor het herkennen van de ouders. Daarbij willen onderzoekers onderscheid maken tussen een “stem” aspect, dus de klank van de vogels, en “woordgebruik”, dus de specifieke noten die de vogel zingt.

Doel/hypothese: Onderzoeken welk auditief aspect van een zebra-vinken-liedje belangrijk is voor het herkennen van de vader (bijvoorbeeld toonhoogte, klankvolgorde, etc.). Om dit te onderzoeken zullen, in een nieuwe gedragstest, de geluiden die de ouders maken in een bewerkte vorm aan de zebra-vinken gehoord laten worden. Aan de hand hiervan zal bepaald worden welke factoren de zangvogels gebruiken om hun ouders te herkennen.

Opzet van onderzoek: Zebra-vinken naar gewone geluidjes van hun ouders laten luisteren, en naar door onderzoekers gemanipuleerde geluiden. Met de nieuwe gedragstest die onderzoekers willen ontwikkelen, bepalen wordt bepaald of de vogels hun ouders herkennen. Dit is niet alleen interessant om meer te weten te komen over het leren van zang door zebra-vinken, maar 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: Serotonin transporter gene variation and sensitivity to conditioned cues: cause and cure in cocaine dependence DEC nummer: 2011.I.10.094

Gevoeligheid voor omgevingsfactoren kan kwetsbaarheid voor cocaïne verslaving verhogen, maar biedt ook een mogelijkheid voor genezing

Achtergrond: Er is nog geen effectieve behandeling voor cocaïneverslaving. Omgevingstimuli die geassocieerd worden met cocaïnegebruik spelen een centrale rol bij het verslavingsproces. Deze stimuli zorgen er in sterke mate voor dat cocaïneverslaafden niet kunnen stoppen met druggebruik, doordat deze stimuli heel moeilijk uitdoven. Het systeem onder invloed van de herseneigen boodschapperstof ‘serotonine’ bepaalt de gevoeligheid voor omgevingsstimuli. Een genetische afwijking in dit systeem maakt mens en rat gevoeliger voor hun omgeving en verhoogt het risico op cocaïneverslaving. Tegelijkertijd kunnen ze sneller nieuwe stimuli associaties leren, wat goed van pas komt bij de behandeling van verslaving.

Doel/hypothese: In dit project wordt onderzocht of inderdaad een en dezelfde genetische factor (‘serotonine’-systeem) kan bijdragen aan ‘kwetsbaarheid voor’ en ‘behandeling van’ cocaïneverslaving, en hoe hersengebieden met elkaar communiceren onder deze condities. Voor de behandeling wordt gebruik gemaakt van d-cycloserine, welke klinisch effectief is in het uitdoven van automatische reacties op stimuli.

Opzet van onderzoek: Dit onderzoek is onderdeel van een groter project waarin zowel mensen als ratten worden getest. Onderzoekers zullen in ratten met verschillende genetische variaties in een onderdeel van het ‘serotonine’-systeem struc-

turele and farmacologische hersenscans uitvoeren. Eerst wordt een groep dieren onder naïeve condities getest, vervolgens ondergaat deze groep dieren cocaïne zelftoediening, en tenslotte wordt deze groep weer onderworpen aan hersenscans. Er zal ook een groep dieren worden meegenomen die niet de cocaïne zelftoediening ondergaan.

Titel studie: De rol van de hippocampus in anticipatie gedrag

DEC nummer: 2011.I.10.095, was 2009.I.08.056

De rol van de hippocampus in anticipatie gedrag

Achtergrond: Anticipatie gedrag is evolutionair geconserveerd en is belangrijk bij de timing van gedrag. Anticipatie gedrag kan worden gemeten in muizen d.m.v. het vastleggen van hun loopwielactiviteit voor een periode waarin de muis op een vast tijdstip van de dag te eten krijgt. Recent hebben onderzoekers een gen gevonden dat in de hippocampus, een hersenstructuur belangrijk voor leren en geheugen, betrokken is bij de regulatie van dit gedrag. Genetische veranderingen in dit gen bij mensen zijn in verband gebracht een metabole ziekte, zoals diabetes. Daarnaast wordt de gevoeligheid van metabole hormonen, te weten insuline en leptine, mede bepaald door dit gen.

Doel/hypothese: Op basis van preklinisch onderzoek, willen onderzoekers inzicht verkrijgen in de hersensystemen die betrokken zijn bij de anticipatie op voedsel. Hierbij ligt de focus op hormonen die betrokken zijn bij metabolismen, zoals leptine en insuline. De hypothese is dat leptine en insuline anticipatie gedrag via de hippocampus reguleren.

Opzet van onderzoek: Muizen die hoge niveaus van anticipatie gedrag vertonen worden in de hippocampus behandeld met hormonen die betrokken zijn bij de regulatie van metabole processen (zoals leptine en insuline). Daarnaast wordt een farmacologische inhibitor voor het gen dat onderzoekers hebben geïdentificeerd toegediend om na te gaan of farmacologische manipulatie dit anticipatie gedrag op eten kan veranderen.

Titel studie: Track Experimental Pharmacology (master Drug innovation)

DEC nummer: 2011.I.10.096

Specialisatie cursus Farmacologie voor de master opleiding 'Drug innovation'

Achtergrond/leerdoel/doelgroep: De track Experimental pharmacology is bedoelt voor Master studenten Drug innovation die zich verder willen specialiseren in het onderzoeksgebied farmacologie. Deze studenten vertegenwoordigen de toekomstige generatie geneesmiddelen onderzoekers. Het doel is studenten ervaring op te laten doen met alle aspecten van farmacologisch onderzoek in theorie en praktijk. De track is ontwikkeld rondom de 4 belangrijkste pijlers voor pre-klinisch farmacologisch onderzoek: Wetenschapsfilosofie, complexe farmacologische modellen, laboratorium vaardigheden, opzetten en uitvoeren van onderzoek via de theorie-praktijk-theorie cyclus.

Aan de hand van colleges, werkgroepen, opdrachten, computer simulaties, analyse van bestaande data sets en practica zullen zij zich verdiepen in de meer complexe farmacokinetiek en dynamiek, en de daaraan verwante onderzoeksmethoden en technieken van preklinisch onderzoek. Voor een aantal practica worden proefdieren gebruikt. De ethische aspecten rondom het gebruik van proefdieren en de validiteit van diermodellen komt overigens ook nadrukkelijk aan de orde in dit onderwijs element.

Opzet van onderzoek: Na een uitvoerige theoretische verdieping wordt een 4-tal studies gedaan die oplopen in complexiteit. In de eerste 2 studies wordt het gedrag van ratten geobserveerd nadat ze behandeld zijn met farmaca die het gedrag en/of de lichamelijke reflexen van de dieren beïnvloeden. Vervolgens worden de dieren gedood en worden er 2 typen experimenten gedaan in orgaanbadjes om de effecten van geneesmiddelen op de darm te bepalen. Het practicum is dusdanig opgezet, dat inzichtelijk wordt gemaakt dat geneesmiddelen overal in het lichaam effecten hebben, en dat studenten ook leren onderzoeken en verklaren hoe ongewenste bijwerkingen van geneesmiddelen ontstaan. Gebruik van proefdieren is hierbij essentieel omdat het een reëel beeld geeft van het vakgebied, studenten leren wat de invloed is van

biologische variatie, van controle condities en intra- en interproef variatie. Inzicht krijgen in de effecten van geneesmiddelen op hersensystemen aan de hand van gedragsobservaties is extra relevant, aangezien het observeren van diergedrag bij het werken met proefdieren altijd belangrijk is voor het dierenwelzijn en de kwaliteit van de proef.

Titel studie: Het in vivo karakteriseren van de diagnostische en therapeutische waarde van een CAM-gericht MR contrast middel in een muizenmodel van beroerte.

DEC nummer: 2011.I.10.097, was 2008.I.01.006

Het in vivo karakteriseren van de diagnostische en therapeutische waarde van een specifiek MR contrast middel gericht op hersenontsteking in een muizenmodel van beroerte

Achtergrond: Hersenberoerte is een ziekte die gepaard gaat met een hoog aantal doden en invaliden. Na een hersenberoerte komt een ontstekingsproces op gang, wat mede verantwoordelijk is voor de uiteindelijke hersenschade en de daarop volgende invaliditeit. De effectiviteit van therapieën gericht op dit ontstekingsproces zijn nu nog niet te detecteren.

Doel/hypothese: Het aantonen van de toepasbaarheid van een specifiek contrastmiddel voor detectie van ontsteking voor de detectie van de efficiëntie van een therapie in een hersenberoerte model. 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. In dit onderzoek zullen muizen gebruikt worden, waarbij de middelste hersenslagader tijdelijk geoccludeerd is. Dit heeft een ischemische beroerte tot gevolg. Op verschillende tijdstippen na de beroerte zal getest worden of het specifieke contrastmiddel het vermogen heeft om de ontsteking die ontstaat na een beroerte te detecteren. Daarnaast zal het potentieel therapeutisch effect van het contrast middel opgehelderd worden en zal de mogelijkheid om het verschil in ontsteking na een therapie zichtbaar te maken in kaart gebracht worden.

Titel studie: De rol van LGR5-positieve cellen in MSC-geïnduceerde regeneratie na hypoxisch-ischemische hersenschade

DEC nummer: 2011.IO.10.098

De rol van LGR5-positieve cellen in herstel van hersenschade door zuurstofgebrek in pasgeborenen

Achtergrond: Zuurstofgebrek rond de geboorte is een veelvoorkomende oorzaak van hersenschade in de pasgeborene. Tot op heden is er geen therapie beschikbaar die de gedane schade kan verminderen. Eerdere studies in een muismodel hebben al laten zien dat het behandelen van hersenschade bij de pasgeborene met beenmerg afkomstige stamcellen een positief effect heeft op de hoeveelheid schade. Het is echter nog onbekend hoe het werkt. De schade die veroorzaakt wordt door een gebrek aan zuurstof leidt tot ernstige beschadiging van de hippocampus, een belangrijke structuur in de hersenen. Echter behandeling met stamcellen uit het beenmerg leidt tot herstel van de hippocampus.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is te bepalen of specifieke stamcellen in de hersenen ervoor zorgen dat de hippocampus hersteld na behandeling met mesenchymale stamcellen na hersenschade bij de pasgeborene.

Opzet van onderzoek: In dit onderzoek zullen muizen gebruikt worden waarbij de specifieke stamcellen uit de hersenen een vlaggetje hebben, waardoor het mogelijk wordt deze cellen te volgen. In deze muizen wordt hersenschade aangebracht, waarna ze behandeld worden met uit beenmerg afkomstige stamcellen. Het effect van de hersenschade en behandeling met uit beenmerg afkomstige stamcellen op de specifieke stamcellen in de hersenen kan bepaald worden door te kijken naar het aantal van die specifieke stamcellen met een vlaggetje en de locatie in het brein.

Titel studie: Effects of maternal care on emotional reactivity, social behavior, learning, and cognitive bias in two genetic lines of laying hen
DEC nummer: 2011.I.10.099

Effecten van opgroei- en huisvestingscondities op gedrag bij legkippen

Achtergrond: Onderzoek met zoogdieren heeft laten zien dat het opgroeien zonder moeder kan leiden tot een verhoogd angstniveau, slechtere leerprestaties, en gestoord sociaal gedrag en vooral meer agressief gedrag. Kippen ontwikkelen vaak verenpik gedrag dat ernstige vormen kan aannemen, en kan leiden tot beschadigingen van het verenkleed of zelfs de dood van de slachtoffers van verenpikken. In dit onderzoek wordt nagegaan, welke rol het opgroeien met een moeder, en de genetische lijn op het angstniveau en op sociaal gedrag in kippen heeft. De verworven kennis kan worden gebruikt om het welzijn van kippen te verbeteren.

Doel/hypothese: Kippen die met een moeder opgroeien zijn minder angstig en socialer dan kippen die zonder moeder opgroeien.

Opzet van onderzoek: Kippen van twee lijnen, de LSL en de Brown Nick, groeien met of zonder moeder op. De effecten van lijn en moederzorg (en hun samenspel) op angst en sociaal gedrag worden in een aantal testen onderzocht. De “open veld test” en de “human approach test” worden gebruikt om het angstniveau van de kippen te onderzoeken. In een Y-vormig doolhof wordt tevens gekeken naar de tendentie van kippen om voerzoekgedrag te vertonen, wanneer er tegelijkertijd de mogelijkheid bestaat, de nabijheid van soortgenoten op te zoeken. De keuze die een kip in de Y-doolhof maakt levert een maat voor de voorkeur voor sociaal contact. Verder wordt het leervermogen van de kippen onderzocht in een spatiële leertaak.

Titel studie: The effect of low and high affinity VHHs on brain delivery
DEC nummer: 2011.I.10.100

Selectie van eiwitten die over de bloed-hersen-barrière kunnen transporteren

Achtergrond: Het is erg moeilijk om therapeutica de hersenen in te krijgen. Dit komt omdat er een barrière zit tussen het bloed en de hersenen die streng controleert wat er precies in gaat. Voor de behandeling van ziektes zoals parkinson, alzheimer en hersentumoren is het van belang dat er een middel gevonden wordt die actief over deze barrière heen kan transporteren. Als zo'n middel beschikbaar zou zijn dan kunnen al bestaande therapeutica daaraan gekoppeld worden om de effectiviteit van de therapie te vergroten.

Doel/hypothese: Kijken of het mogelijk is antilichamen over de bloed-hersen-barrière te kunnen transporteren. Onderzoekers hebben diverse antilichamen bereidt die een eiwit herkennen op de bloed-hersen-barrière die transport kan verzorgen over deze barrière. Verwacht wordt dat onze antilichamen wanneer aangebracht in het bloed het eiwit zullen herkennen en over de barrière de hersenen in getransporteerd zullen worden.

Opzet van onderzoek: Alvorens dit in mensen te kunnen testen, zal dit principe eerst getest moeten worden in de muis. De muis biedt een gemakkelijk levend systeem aan waar onderzoekers hun antilichamen op kunnen testen. Dit is te meer van belang omdat proeven op gekweekte cellen de complexiteit van deze barrière in het lichaam niet goed nabootsen. Onderzoekers zullen de antilichamen verzorgen van een «vlaggetje» in de vorm van een lichtbron en vervolgens injecteren in de muis. Met beeldvormende technieken zullen we de antilichamen volgen en bepalen welke het best de hersenen kan bereiken.

Vergadering 9 november 2011

Titel studie: De rol van sociale ontwikkeling in alcoholverslaving

DEC nummer: 2011.I.11.101

De rol van sociale ontwikkeling in alcoholverslaving

Achtergrond: Sociaal gedrag tijdens het opgroeien, met name in de vorm van sociaal spel, is van groot belang voor de sociale en cognitieve ontwikkeling van mens en dier. Uit dierexperimentele studies is gebleken dat sociale isolatie tijdens de adolescentie, waardoor de dieren de mogelijkheid om te spelen wordt onthouden, leidt tot langdurige gedragsafwijkingen. Klinisch onderzoek heeft tevens aangetoond dat afwijkend sociaal gedrag, in de vorm van antisociale persoonlijkheidsstoornissen, een risicofactor vormen voor drugsverslaving.

Doel/hypothese: Opheldering geven van veranderingen in hersenen en gedrag die ten grondslag liggen aan de relatie tussen een verstoorde sociale ontwikkeling en verslaving.

Opzet van onderzoek: De dieren (ratten) worden tijdens het opgroeien voor 3 of 5 weken sociaal geïsoleerd. Vervolgens worden de dieren sociaal geïsoleerd en groeien op tot volwassen leeftijd alvorens gestart wordt met de gedragstesten. Tijdens de gedragstesten krijgen de dieren de mogelijkheid om alcohol te drinken. Verschillende aspecten van alcoholverslaving zullen onderzocht worden, zoals hoe snel de dieren beginnen met drinken, hoe belonend ze de alcohol vinden, hoeveel moeite de dieren bereid zijn te doen voor alcohol en de gevoeligheid voor terugvalgedrag na abstinentie.

Titel studie: “Validation of the use of TrkB antibody in the treatment of anorexia nervosa - preclinical study”

DEC nummer: 2011.I.11.102

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

Achtergrond: Eetstoornissen zijn complexe psychiatrische aandoeningen waar patiënten allerlei gedragseigenschappen vertonen, zoals verhoogde angst, hyperactiviteit en obsessieve en compulsieve gedragingen en veranderde eetlust. Anorexia Nervosa is een ernstige ziekte die voornamelijk ontwikkelt in jonge vrouwen (15-19 jaar) en heeft 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 muis gedragsmodel beïnvloed kunnen worden door middel van behandeling met TrkB antilichamen.

Opzet van onderzoek: Nieuw ontwikkelde farmaca worden getest in 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 in muizen bestudeerd.

Titel studie: “Mapping of mouse chromosome 19 QTLs for experimental behaviour, with special reference to high levels of physical activity”

DEC nummer: 2011.I.11.103

Het identificeren van ‘activiteit-genen’ op muis chromosoom 19 door gebruik te maken van een kruising tussen consome lijn

Achtergrond: Hyperactiviteit is een belangrijke eigenschap van eetstoornissen. De ontrafeling van de genetische bijdrage aan deze eigenschap kan bijdragen aan de verbetering van de behandeling van deze patiënten. Om de genetica

van hyperactief gedrag te ontrafelen maken we gebruik van chromosoom substitutiestammen, ook wel consome lijnen genoemd. Dit zijn muis inteeltstammen waarbij 1 chromosoom van de ene inteeltstam (donorstam) is ingekruist in de genetische achtergrond van een andere inteeltstam (gastheerstam). Op deze manier kan de bijdrage van een enkel chromosoom aan een eigenschap worden bepaald. Uit eerder onderzoek is gebleken dat chromosoom 19 van de muis segmenten bevat waar “activiteits-genen” zetelen, maar waar precies is nog niet duidelijk. Door middel van deze studie willen onderzoekers een kruising maken tussen twee chromosoom 19 consome lijnen (1: gastheer, C57BL/6J; donor, A/J en 2: gastheer, C57BL/6J; donor, PWD/Ph) en vervolgens de nakomelingen testen voor hun activiteit nivo en genetische verschillen. Hierna zijn de segmenten op muis chromosoom 19 die met activiteit te maken hebben te identificeren.

Doel/hypothese: Het project richt zich op het identificeren van stukjes erfelijke informatie op muis chromosoom 19, welke betrokken zijn bij inteeltstam verschillen m.b.t. de regulatie van hyperactief gedrag bij laboratorium-muizen. Met deze kennis kunnen op termijn nieuwe mogelijkheden ontdekt worden ter voorkoming en genezing van eetstoornissen bij de mens.

Opzet van onderzoek: Bij de nakomelingen van een kruising tussen de twee bovengenoemde consome lijnen zal activiteitsgedrag gemeten worden door middel van spontane loopwiel activiteit in muizen. Wanneer de erfelijke informatie van de dieren bekend is, is deze informatie te relateren aan de uitkomsten verkregen met het loopwiel. Op deze manier is een specifieke genetische achtergrond te koppelen aan hoge en lage activiteit niveaus, waardoor onderzoekers bepaalde segmenten op chromosoom 19 kunnen identificeren als activiteit-gebieden. Door vorige resultaten erbij te betrekken zullen onderzoekers in staat zijn de activiteits-segmenten te verkleinen en zelfs nieuwe, nog niet eerder bekende “activiteits-genen” te identificeren.

Titel studie: Involvement of CRF in fear learning deficits in SERT KO rats

DEC nummer: 2011.I.11.104

Rol van perifere en centrale corticotropin-releasing factor signalering in deficiënte angst conditionering in de serotonine transporter knock out rat

Achtergrond: Een op de 10 mensen heeft last van angststoornissen. Veranderingen in het serotonine systeem lijken hierin een grote rol te spelen. Op dit moment zijn serotonine heropname remmers de meest gebruikte farmacologische behandeling bij angststoornissen. Uit voorgaande studies is gebleken dat ratten zonder serotonine transporter een abnormale angstconditionering hebben, vergelijkbaar met patiënten die lijden aan een paniekstoornis. De aanmaak van hormonen die vrijkomen bij stress onder invloed van CRF spelen hierin vermoedelijk een rol. Recent hebben onderzoekers laten zien dat blokkade van CRF 1 receptoren zorgt voor normalisatie in angstconditionering.

Doel/hypothese: Bestuderen of de aanmaak van stresshormonen door CRF betrokken zijn bij de abnormale angstconditionering in serotonine transporter knock-out ratten en zijn normalisatie door CRF 1 receptor blokkade; en of de vermoedelijke angstverminderende effecten van CRF blokkering ook al op jonge leeftijd aanwezig zijn.

Opzet van onderzoek: De studie bestaat uit verschillende experimenten. Allereerst wordt er gekeken naar veranderde angstverminderende effecten van CRF blokkade in SERT KO ratten op jonge leeftijd. Ook wordt er onderzocht of het eerder gevonden normaliserende effect van CRF blokkade op angstconditionering kan worden gerepliceerd. Daarnaast wordt er specifiek onderzocht of stresshormonen betrokken zijn bij het door CRF 1 receptoren gemedieerde effect op de verstoorde angstconditionering in serotonine transporter knock-out ratten en of er in deze ratten een veranderde gevoeligheid is voor CRF.

Titel studie: A comparison of cognitive bias in conventional pigs and Gottingen minipigs DEC nummer: 2011.I.11.105

Een vergelijking van emotionele reacties in twee varkenslijnen

Achtergrond: Hoe dieren hun omgeving interpreteren kan een maat opleveren voor het beoordelen van hun welzijn. Onderzoek heeft aangetoond dat mensen in een meer negatieve stemming de dingen en gebeurtenissen om hen heen negatiever beoordelen (bv. het glas is half leeg). Het is mogelijk, deze beoordelingen te gebruiken om de emotionele staat van een dier te meten. In een eerdere studie waren onderzoekers in staat aan te tonen dat varkens geboren met een laag geboortegewicht een meer pessimistische kijk op de wereld hadden. In deze studie willen onderzoekers de emotionele toestand van een normale boerderij varkens vergelijken met die van minivarkens om te zien of er een baseline verschil tussen deze lijnen bestaat. Vervolgens willen we onderzoeken, of matige stress de baseline emotionele toestand van de twee lijnen op een verschillende manier beïnvloedt.

Doel/hypothese: De test detecteert de verschillen in emotionele toestand tussen de twee lijnen. Alle dieren vertonen een meer pessimistische reactie na een matige stress.

Opzet van onderzoek: 9 gelten (zeug die voor het eerst biggen krijgt) van een commerciële lijn van vleesvarkens en 9 Gottingen minipig gelten worden ingezet. De varkens worden erop getraind 4 beloningen na een positief signaal te verdienen, en 1 beloning na een negatief signaal. Zodra de dieren deze taak correct en consistent uitvoeren, worden er ambigue signalen gepresenteerd, die tussen het positieve en negatieve signaal in liggen waarop ze eerder werden getraind. De mate waarin de varkens op de ambigue signalen meer reageren alsof ze een positief signaal aangeboden hadden gekregen dient als indicatie voor de emotionele status van de gelten. De test wordt nog een keer herhaald, nadat de dieren aan milde stress zijn blootgesteld (bestaande uit een korte periode van de bevalling/sociale isolement). Hiermee wordt onderzocht of stress de emotionele staat van de varkens beïnvloedt.

Titel studie: The involvement of reward processes in female sexual functioning DEC nummer: 2011.I.11.106

De betrokkenheid van beloningsprocessen in vrouwelijke seksuele disfunctie

Achtergrond: Vrouwelijke seksuele disfunctie is een vaak voorkomend probleem. In vrouwen met een seksuele disfunctie lijken veranderingen in het belonende effect van seks een rol te spelen in het verminderde verlangen naar seks. Met het door onderzoekers te gebruiken diermodel kan onderzoek worden gedaan naar de achterliggende neurobiologische mechanismen en mogelijke therapieën.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is veranderingen in verlangen naar, en het belonend effect van, seksuele interactie in het model voor vrouwelijke seksuele disfunctie te bestuderen. Verwacht wordt dat seksuele interactie als minder belonend wordt ervaren door disfunctionele vrouwtjes en dat farmaca die het verlangen verhogen een positieve effect hebben op dit belonende effect van seksuele interactie en daarmee op het seksueel functioneren.

Opzet van onderzoek: De studie bestaat uit 3 onderdelen: 1. De procedure om het belonende effect van seks te meten (plaats preferentie) wordt geïmplementeerd. 2. Het belonende effect van seksuele interactie in disfunctionele vrouwtjes ratten wordt vergeleken met normaal functionerende vrouwtjes door te kijken naar de mate van plaats preferentie die geïnduceerd wordt door seksuele interactie. 3. Kijken naar de effecten van 2 verschillende farmacologische behandelingen die seksueel verlangen verhogen op het seksueel functioneren en de mate van beloning van seksuele interactie in disfunctionele en normaal functionerende vrouwtjes ratten.

Titel studie: Leerprestaties van groeivertraagde biggen in een cognitieve holeboard taak na prenatale behandeling met allopurinol II

DEC nummer: 2011.I.11.107

Leerprestaties van groeivertraagde biggen in een leer- en geheugentaak na behandeling met de stof allopurinol tijdens de laatste periode van de dracht II

Achtergrond: De stof allopurinol is naar alle waarschijnlijkheid een middel dat kan worden ingezet om hersenschade in pasgeborenen (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 die deze problemen kunnen bestrijden. Aangezien dit probleem zich ook bij varkens voordoet, zal het varken worden ingezet als modeldier.

Doel/hypothese: Het doel is om te bestuderen of de stof allopurinol de hersenschade veroorzaakt door chronisch zuurstofgebrek of bloedtekort in de hersenen tijdens de zwangerschap/dracht in biggen die hierdoor groeivertraagd ter wereld zijn gekomen (met een laag geboortegewicht) kan beperken.

Opzet van onderzoek: Een groep drachtige zeugen zal tijdens het laatste stadium van de dracht oraal worden behandeld met de stof allopurinol. Net na de geboorte zal wat bloed uit de navelstreng worden afgenomen. De biggen groeien op bij de zeug. Wanneer de biggen 4 weken oud zijn worden ze o.a. getraind in een 'cognitieve holeboard test' waarmee leervermogen en geheugen kunnen worden gemeten. Van alle zeugen worden biggen gebruikt die geboren zijn met een laag en een normaal geboortegewicht. Ter controle worden er ook zeugen en biggen gebruikt die niet met allopurinol worden behandeld. Er zullen van alle betrokken dieren ook fysiologische parameters worden bekeken.

Titel studie: Neurobiologie van hoge alcoholconsumptie in ratten

DEC nummer: 2011.I.11.108

Neurobiologie van hoge alcoholconsumptie in ratten

Achtergrond: Alcoholverslaving is een groot medisch en maatschappelijk probleem waar nog geen adequate farmacotherapie voor beschikbaar is. Nader onderzoek naar de neurobiologie van het ontstaan van alcoholverslaving is daarom cruciaal. Niet iedereen raakt verslaafd aan alcohol hoewel de meeste volwassen wel eens alcohol gedronken hebben. Juist de factoren die deze individuele variatie in alcoholconsumptie bepalen kunnen zeer informatief zijn over de neurobiologische processen die ten grondslag liggen aan alcoholverslaving.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is om de rol van specifieke neurobiologische factoren in individuele variatie in alcoholconsumptie in ratten te onderzoeken. Onze hypothese is dat dieren die veel en dieren die weinig alcohol drinken verschillen in specifieke signaalstoffen in de hersenen en dat deze factoren bepalend zijn voor de mate van alcoholconsumptie.

Opzet van onderzoek: In deze studie worden de hoeveelheden van specifieke signaalstoffen vergeleken voor ratten die veel en ratten die weinig alcohol drinken. Daarnaast wordt gekeken naar dezelfde signaalstoffen in de hersenen van dieren die een sterke toename in alcoholconsumptie laten zien en dieren die hun alcoholconsumptie laag houden. Dit met als doel te identificeren welke mechanismen individuele verschillen in het ontstaan van alcoholverslaving bepalen. Tevens wordt de rol van specifieke signaalstoffen in alcoholconsumptie bepaald door mogelijke geneesmiddelen toe te dienen. Alcoholverslaving is een complexe hersenziekte. De complexe gedragsveranderingen en neurobiologische processen die ten grondslag liggen aan het ontstaan van alcoholverslaving kunnen niet alleen bestudeerd worden met behulp van celweek of computermodellen.

Titel studie: Beperken en/of voorkomen van insertietrauma in een proefdiermodel voor insertietrauma na cochleaire implantatie
DEC nummer: 2011.I.11.109

Beperken en/of voorkomen van schade die wordt veroorzaakt tijdens en na implantatie van een elektrode in het slakkenhuis

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 elektrode in het slakkenhuis (cochleair implantaat) weer horen. Hierbij wordt door elektrische stimulatie van de gehoorzenuw een gehoorsensatie 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: Onderzoeken of de beschadigingen die kunnen optreden in het slakkenhuis (binnenoor, cochlea) na chirurgische plaatsing van een elektrode beperkt of voorkomen kunnen worden door lokale toediening van ontstekingsremmende geneesmiddelen.

Opzet van onderzoek: Cavia's worden gedeeltelijk doofgemaakt middels een eenmalige injectie met kanamycine (antibioticum) en furosemide (lis-diureticum). Na 4 weken worden ze geïmplanteerd met een elektrode waarbij insertietrauma veroorzaakt wordt en tevens worden tijdens de operatie nabij (in het middenoor) of direct in het slakkenhuis ontstekingsremmende middelen toegediend. De gehoorfunctie van de cavia's wordt wekelijks geregistreerd gedurende 4 weken, waarna de cavia's geëuthanaseerd worden en het binnenoor opgewerkt wordt voor verder histologisch onderzoek. In microscopische preparaten wordt gekeken hoeveel van de voor het gehoor belangrijke cellen verloren zijn gegaan (zintuig-, zenuw- en ontstekingscel tellingen). Voor deze combinatie van gehoorfunctie en histologisch onderzoek zijn levende proefdieren noodzakelijk. Klinisch onderzoek is dan ook niet mogelijk aangezien bij patiënten met een cochleair implantaat geen direct histologisch materiaal verkregen kan worden.

Titel studie: Mapping of mouse chromosome 19 QTLs for experimental behaviour, with special reference to anxiety-related behaviour
DEC nummer: 2011.I.11.110

Het identificeren van 'angst-genen' op muis chromosoom 19 door gebruik te maken van een kruising tussen een angstige en een niet-angstige consome lijn

Achtergrond: Consome lijnen zijn inteeltstammen waarbij één chromosoom van de ene inteeltstam (donorstam) is ingekruist in de genetische achtergrond van een andere inteeltstam (gastheerstam). Uit eerder onderzoek is gebleken dat chromosoom 19 van de muis segmenten bevat waar angstgenen zetelen, maar waar precies is nog niet duidelijk. In dit onderzoek willen onderzoekers een kruising maken tussen een angstige (gastheer C57BL/6J, donor A/J) en een niet-angstige (gastheer C57BL/6J, donor PWD/Ph) chromosoom 19 consome lijn en vervolgens het gedrag van de nakomelingen onderzoeken als ook de erfelijke informatie van de dieren bestuderen. Hieruit zijn de segmenten op muis chromosoom 19 die met angst te maken hebben te identificeren.

Doel/hypothese: Het project richt zich op het identificeren van stukjes erfelijke informatie op muis chromosoom 19, welke betrokken zijn bij inteeltstam verschillen in gedrag dat in relatie gebracht wordt met angst bij laboratorium-muizen. Met deze kennis kunnen op termijn nieuwe mogelijkheden ontdekt worden ter voorkoming en genezing van angststoornissen bij mens en huisdier.

Opzet van onderzoek: Bij de nakomelingen van een kruising tussen de 2 bovengenoemde consome lijnen willen onderzoekers angst-gerelateerd gedrag meten door middel van 4 testen ('modified hole board', 'light-dark box', 'elevated plus maze' en de 'open field' test). Wanneer de erfelijke informatie van de dieren bekend is, is deze informatie te relateren aan de uitkomsten van de gedragstesten. Op deze manier is een specifieke genetische achtergrond te koppelen aan angstig gedrag en zo kunnen bepaalde chromosoomsegmenten geïdentificeerd worden als 'angst-gebieden'. Door vorige resultaten er bij te betrekken zullen onderzoekers in staat zijn deze segmenten te verkleinen en zelfs nieuwe, nog niet eerder bekende 'angstgenen' te identificeren.

Titel studie: The role of Epac1 in hyperalgesic priming

DEC nummer: 2011.I.11.111

Rol van Epac1 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 Epac1 is aan blijvende pijn na ontsteking. Verwacht wordt dat een verlaging van het Epac1 gehalte in pijnzenuwen de ontwikkeling van chronische pijn kan voorkomen.

Opzet van onderzoek: Muizen krijgen een tweetal milde ontstekingsprikkelers 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. Er zal worden nagegaan of in deze situatie veranderingen optreden in de hoeveelheid Epac1 in pijnzenuwen.

Vergadering 30 november 2011

Titel studie: Effect van stress en corticosteron op de plasticiteit van de amygdala
DEC nummer: 2011.I.12.113

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 (PTSS). Onderzoekers zijn geïnteresseerd in de vraag hoe stressvolle situaties en de daarmee gepaard gaande hormonale veranderingen de communicatie tussen hersencellen beïnvloeden. Verwacht wordt dat met het onderzoek op termijn een bijdrage geleverd kan worden aan de volksgezondheid. Het 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 (bijv. angststoornissen en PTSS) van de amygdala, een hersengebied dat essentieel is voor de vorming en opslag van emotionele herinneringen.

Opzet van onderzoek: Onderzoekers willen het effect van stress op de activiteit van de amygdala bestuderen in hersenweefsel van de muis waarin het circuit van de hersencellen intact is. Dit vereist een normaal ontwikkeld neuronaal systeem. Dit is een zeer complex systeem dat tot nu toe niet met cellijnen nagebootst kan worden. Synaptische transmissie, de manier waarop hersencellen werken, verandert gedurende embryonale ontwikkeling en daardoor is het gebruik van gekweekte (primaire) cellen en cellijnen niet mogelijk. Verder zijn er zijn (nog) geen goede vervangende methoden aanwezig.

Titel studie: Effects of alternative flame retardants on the nervous system and on neurodevelopment
DEC nummer: 2011.I.12.114

Het effect van alternatieve vlamvertragers op de functie en de ontwikkeling van het zenuwstelsel

Achtergrond: Vlamvertragers zijn chemische stoffen die op grote schaal gebruikt worden om o.a. plastics, electronica en consumentenproducten minder brandbaar te maken. Met name de zogenaamde gebromeerde vlamvertragers vormen echter ook een groot risico voor mens (verstoring van de hormoonhuishouding en ongewenste schadelijke effecten van het zenuwstelsel: neurotoxiciteit) en milieu (de stoffen zijn slecht afbreekbaar en hopen zich op in voedselketens). Er is daarom grote vraag naar alternatieve, minder toxische vlamvertragers. In dit door de EU gefinancierde project worden de (neuro)toxische effecten van mogelijk alternatieve vlamvertragers onderzocht. Focus binnen dit project ligt op de mogelijk neurotoxische effecten omdat het zenuwstelsel, met name tijdens de ontwikkeling, erg gevoelig is en omdat klasieke vlamvertragers bekend zijn om hun neurotoxische effecten. In dit project wordt een trapsgewijze aanpak gebruikt waarbinnen de kandidaat vlamvertragers eerst met een reeks laboratoriumtesten in vitro op neuronale cellijnen zijn getest (celdood, calcium homeostase, neurotransmitter afgifte en neurotransmitter receptor functie). Voor de laatste fase van het project worden 2-3 kandidaat vlamvertragers geselecteerd die in vitro geen schadelijke effecten hebben laten zien. Deze 2-3 kandidaat vlamvertragers zullen in vivo worden getest voor hun effecten op neuronale functie en ontwikkeling. De stoffen die ook deze testronde doorstaan kunnen nu grootschalig worden toegepast als alternatieve vlamvertrager.

Doel/hypothese: Het doel van deze experimenten is het vinden van niet-neurotoxische alternatieve vlamvertragers. De hypothese is dat vlamvertragende stoffen, waarvoor specifieke neurotoxische effecten in vitro kunnen worden aangetoond, ook effect zullen hebben op het zenuwstelsel in vivo en met name op de ontwikkeling ervan. Of anderzijds, dat als er in vitro geen effecten kunnen worden gevonden er in vivo ook geen veranderingen aangetoond kunnen worden.

Door te onderzoeken of zorgvuldig geselecteerde stoffen inderdaad aan deze hypothese voldoen, kunnen de eventuele effecten op de ontwikkeling van het zenuwstelsel van alternatieve vlamvertragers worden gekwantificeerd en kan tevens de voorspellende waarde van het in vitro onderzoek worden getoetst. Opzet van onderzoek: In dit project wordt de toxiciteit van verschillende kandidaat vlamvertragers eerst in vitro in neuronale cellijnen getest. De stoffen die als 'veilig' uit deze testen komen, moeten nog wel in vivo, dus in een dierproef (in dit geval met muizen), worden getest om eventuele effecten op het zenuwstelsel of de ontwikkeling daarvan uit te kunnen sluiten voordat deze stoffen grootschalig worden gebruikt en/of in het milieu terecht komen. Door uitvoering van deze kleinschalige dierproef kan dus worden voorkomen dat er op grote schaal vlamvertragers in het milieu terecht komen die later schadelijk blijken te zijn.

Titel studie: Corticosteron en keuzegedrag bij mannelijke Wistar-ratten: toediening van corticosteron in drie hersengebieden DEC nummer: 2011.I.12.115

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 mensen onder stress slechtere lange termijn keuzes maken. Activering van bepaalde neuronale structuren ligt aan dit stresseffect ten grondslag. 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 beïnvloedt.

Doel/hypothese: Om de relatie tussen stress en keuzegedrag nader te kunnen onderzoeken richt dit project zich op onderzoek bij ratten in een diermodel van de betreffende keuzetaak. Het blijkt dat hierbij in mensen en ratten dezelfde hersenstructuren actief zijn.

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 corticosteron ("stresshormoon") toegediend. Hoewel het onderzoek parallel loopt aan studies in mensen, zijn ratten nodig om de neuronale regulering beter te kunnen bestuderen.

Titel studie: The effect of IL-10/IL-4 on neonatal hypoxic-ischemic brain injury DEC nummer: 2011.I.12.116, was 2010.I.09.114

Invloed van IL-10/IL-4 (ontstekingsremmende stoffen) 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 hersenschade bij pasgeborenen. Er is nog onvoldoende kennis over hoe hersenschade bij zuurstoftekort ontstaat en daarbij zijn de behandelmogelijkheden zeer beperkt. Tijdens HI komt er een ontstekingsreactie (inflammatie) op gang die zorgt voor extra hersenschade. IL-10 en IL-4 zijn twee stoffen die door het eigen lichaam gevormd worden en de ontstekingsreactie remmen. De stoffen los van elkaar worden snel door het menselijk lichaam uitgescheiden, maar door de stoffen aan elkaar te verbinden wordt dit proces vertraagd waardoor de stoffen langer werkzaam zijn.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is te onderzoeken wat het effect is van IL-10/IL-4 (ontstekingsremmers) op HI hersenschade bij pasgeboren muizen en te bepalen wat de beste toedieningsmethode is, op de plaats van de schade (intra-craniaal) of via opname in het gehele lichaam (intra-peritoneaal).

Opzet van onderzoek: Het zuurstofgebrek in de hersenen wordt nagebootst in pasgeboren

muizen (dag 9 na de geboorte). De muizen worden hierna behandeld met de IL-10/IL-4 of met oplosmiddel of alleen IL-10. Er wordt op 3 tijdstippen gekeken: op 24u na HI wordt er gekeken naar inflammatoire markers (o.a. cytokinen), op 48u na HI naar het grijze stof infarct volume en influx cellen en op 7 dagen na HI wordt er gekeken naar het witte stof infarct volume.

Andere vergunninghouder

Universiteit Twente

Titel studie: Evaluatie van de efficiëntie van Endorem als een fotoakoestisch contrastmiddel in normaal lymfeweefsel
DEC nummer: 2011.I.01.014

Achtergrond: Eerder onderzoek op het gebied van MR lymfografie heeft aangetoond dat het gebruik van ijzerhoudende nanodeeltjes de detectie van lymfklier metastases met behulp van MRI significant kan verbeteren. Doordat deze deeltjes veelvuldig door macrofagen worden gefagocyteerd zullen ze in grote mate in "gezond" lymfeweefsel aanwezig zijn na injectie, terwijl dit op plaatsen waar zich tumorcellen bevinden veel minder het geval zal zijn. Hierdoor valt een mogelijke metastase in een lymfeklier goed te onderscheiden. De optische eigenschappen van deze deeltjes maakt ze ook geschikt voor toepassingen binnen de fotoakoestiek, een detectie techniek die is gebaseerd op de absorptie van licht.

Doel/hypothese: Het aantonen van de mogelijkheid van het gebruik van EndoRem als contrastmiddel voor fotoakoestische toepassingen binnen de lymfeklier diagnostiek.

Opzet van onderzoek: Subplanaire injectie van 0,1 ml Freund's Adjuvant zorgt voor popliteale lymfeklier zwelling en activatie bij tien volwassen ratten. Op 14 dagen na toediening van deze oplossing volgt een subplanaire injectie van 0,1 ml EndoRem in verschillende concentraties, waarna euthanasie zal worden uitgevoerd na 24 uur door middel van cervical dislocatie. Verwijdering en fotoakoestisch onderzoek van de popliteale lymfeklier zal hierna volgen. Stapsgewijze uitvoering van het onderzoek zal worden gedaan naar aanleiding van de resultaten van elk individueel dier.

Lekensamenvattingen 2011

Kamer II

Hart/longen,
Immunologie & Infectie,
Vaten

Vergadering 19 januari 2011

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 verminderde gekoppelde hartcellen

Achtergrond: Patiënten met Arrhythmogene Rechter Ventrikel Dysplasie/Cardiomyopathie 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 de hierboven genoemde 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: Role of LAIR-1 in the regulation of immune pathology in RSV infection DEC nummer: 2011.II.01.001

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 leidt 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 immuunrespons en ze voorkomen veel weefselschade tijdens virusinfecties. 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 deze zelfde muizen met RSV infecteren. De onderzoekers zullen daarna in de ze dieren de ernst van de ziekte, wel of niet voorkomen van longontsteking en het aantal virale partikels bestuderen.

Titel studie: Optimization of the positive control and immunizations schedule of stressed human insulin preparations DEC nummer: 2011.II.01.002

Kunnen kleine klontjes in insuline medicijnen een antilichaamrespons in muizen veroorzaken?

Achtergrond: Insuline is een veelgebruikt geneesmiddel bij diabetes. Helaas veroorzaakt insuline een antilichaamrespons in een deel van de patiënten. Deze antilichaamrespons kan leiden tot bijwerkingen. Waarom insuline een dergelijke antilichaamrespons veroorzaakt, is onbekend. In deze studie wordt onderzocht of kleine klontjes in de insuline medicijnen de antilichaamrespons kunnen veroorzaken. Als de onderzoekers dit in kaart hebben gebracht, kunnen de medicijnen

verbeterd worden door de klontjes te voorkomen of aan te passen.

Doel/hypothese: Insuline medicijnen bevatten vaak klontjes. In deze studie wordt bekeken welk type klontjes de antilichaamrespons tegen insuline kunnen veroorzaken.

Opzet van onderzoek: Genetisch gemodificeerde muizen worden behandeld met niet geklonterd en 4 verschillende geklonterde insuline oplossingen. De oplossingen worden geïnjecteerd volgens 2 verschillende schema's om een optimale antilichaamrespons te veroorzaken. Een van deze schema's is met het gebruik van een "hulpstof" CFA; in totaal 3 injecties over 3 werken. In het andere schema wordt deze "hulpstof", die schadelijk is voor de muis, niet gebruikt, maar wordt het aantal injecties wel verhoogd; 6 weken lang 3 injecties/week. Bloed wordt afgenomen op verschillende tijdstippen voor, tijdens en na de injecties om te testen op antilichamen tegen de insuline.

Titel studie: Determining the haemodynamic and sympathetico-adrenal responses of human clotting factor XII and RAAS peptides in an albumin deficiency rat model DEC nummer: 2011.II.01.003

Onderzoek naar het onderliggende mechanisme van bloeddrukschommelingen t.b.v. het vinden van nieuwe strategieën voor het onder controle houden van hoge bloeddruk

Achtergrond: Veel mensen lijden aan hypertensie, hoge bloeddruk. Gebleken is dat sommige eiwitten in het bloed de veroorzakers zijn van bloeddruk schommelingen. Beter begrip van het onderliggende mechanisme van deze bloeddrukschommelingen veroorzaakt door eiwitten, zou kunnen leiden tot de ontwikkeling van nieuwe medicijnen.

Doel/hypothese: Eiwitten in het bloed kunnen de activatie van stresshormonen in het lichaam veroorzaken en dit kan de bloeddruk beïnvloeden.

Opzet van onderzoek: In deze studie zullen bepaalde eiwitten bij de rat worden ingespoten. De rat zal worden eerst worden verdoofd. Daarna zal de bloeddruk worden bekeken en bloed worden afgenomen om op de aanwezigheid van stresshormonen te controleren.

Titel studie: Targeted delivery of dexamethasone in murine antibody induced rheumatoid arthritis models. Dec nummer: 2011.II.01.004 (was 2010.II.02.028)

Vergelijking van dragersystemen voor de behandeling van reumatoïde artritis met corticosteroïden

Achtergrond: Reumatoïde Artritis (RA) is een chronische inflammatie van de gewrichten, dat ongeveer 1% van de wereldbevolking treft. Zelfs na tientallen jaren van wetenschappelijk onderzoek is de pathogenese van RA nog steeds niet compleet opgehelderd. Het huidige beleid bij de behandeling van RA bestaat voornamelijk uit het remmen van de inflammatie. Hiervoor worden in de meeste gevallen corticosteroïden gebruikt. Corticosteroïden, vooral in hoge dosering, hebben als nadeel dat er vele belemmerende bijwerkingen zijn. Gedurende de laatste jaren is er een aantal veelbelovende strategieën ontwikkeld, die de behandeling met corticosteroïden effectiever maakt, en de hoeveelheid bijwerkingen vermindert.

Doel/hypothese: In deze studie zullen een drietal strategieën vergeleken worden in hun effectiviteit voor de behandeling van RA.

Opzet van onderzoek: Bij muizen wordt door middel van een antilichaam RA geïnduceerd. Deze muizen worden vervolgens behandeld met dexamethason of dexamethason in 1 van de drie dragersystemen. De ontsteking en bloedwaarden worden dan vervolgd om zo te bepalen welke van de drie de meest gunstige eigenschappen heeft.

Titel studie: Intranasal vaccination against influenza infection

DEC nummer: 2011.II.01.005

Ontwikkelen van een respiratoir vaccin voor 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. Het toedienen van een geïnactiveerd influenzavaccin direct in de luchtwegen zou een veilige en efficiënte manier van vaccineren zijn. Geïnactiveerd influenzavirus wekt van zichzelf geen goede afweerreactie op, dus is het gebruik van een hulpstof noodzakelijk.

Doel/hypothese: In dit experiment wordt onderzocht of toediening in de luchtwegen van een vaccin met inactief influenzavirus en een hulpstof bescherming kan bieden tegen influenza-infectie.

Opzet van onderzoek: Kippen krijgen geïnactiveerd influenza virus in een hulpstof toegediend, met een interval van 2 à 3 weken. De afweerreactie kort na toediening van het vaccin zal worden bepaald en ook de inductie van influenza specifieke antistoffen. Dit onderzoek kan alleen in dieren, omdat de locatie waar het vaccin opgenomen en herkend wordt door cellen van het afweersysteem van belang is.

Titel studie: Phagocytic potential of chicken lung cells

DEC nummer: 2011.II.01.006

Opname van pathogenen in de respiratoire tract van de kip

Achtergrond: Pluimvee is erg gevoelig voor infecties aan het respiratoir systeem en dit gegeven zorgt voor grote economische verliezen in de pluimvee-industrie. Desondanks is er nog erg weinig bekend over immunologische processen in de respiratoire tract van de kip. Voor de ontwikkeling van nieuwe vaccins is het belangrijk om meer kennis te verkrijgen van de immunologie van de gezonde en de geïnfecteerde respiratoire tract.

Doel/hypothese: Er wordt onderzocht welke cellen in de long van de kip na opname van een pathogeen, deze kunnen presenteren om zo een afweerreactie op gang te brengen. Verder wordt onderzocht waar cellen naartoe migreren na opname van een pathogeen.

Opzet van onderzoek: Kippen krijgen fluorescerende bolletjes in de luchtpijp toegediend. Deze bolletjes kunnen gekoppeld worden aan een bacterieel stofje of aan een virus. Vervolgens worden de cellen die een dergelijk bolletje opgenomen hebben, verzameld en verder geanalyseerd.

Titel studie: Kan 1 behandeling met geaggregeerd interferon beta een antilichaamrespons opwekken?

DEC nummer: 2011.II.01.007

Achtergrond: Eiwitmedicijnen zoals interferon bèta worden o.a. gebruikt bij de behandeling van multiple sclerose. Een nadeel van deze medicijnen is dat patiënten er een afweerreactie tegen kunnen ontwikkelen. In het geval van interferon bèta is bekend dat klontjes in de medicijnen een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van de afweerreactie. In deze studie willen de onderzoekers bepalen of 1 injectie met geklonterd interferon bèta al de afweerreactie kan induceren. Deze kennis geeft inzicht in het mechanisme die aan de afweerreactie ten grondslag ligt. Dit onderzoek wordt uitgevoerd in genetisch gemodificeerde muizen.

Doel/hypothese: Bepalen of 1 injectie met geklonterd interferon bèta medicijn een afweerreactie induceert.

Opzet van onderzoek: Dit onderzoek wordt uitgevoerd in muizen, omdat voor het bestuderen van de afweerreactie een organisme met intact immuunsysteem essentieel is. Verder zijn de muizen die de onderzoekers gebruiken genetisch gemodificeerd; ze hebben het humane gen voor interferon bèta in hun DNA. Dit maakt ze, zoals mensen, tolerant voor

interferon bèta medicijnen en dus een goed model voor mensen (in dit type onderzoek). Genetisch gemodificeerde en controle muizen krijgen eenzelfde dosis geklonterd interferon bèta medicijn toegediend. Op verschillende tijdstippen zal bloed worden afgenomen en getest worden op antistoffen (afweerreactie) tegen het medicijn.

Titel studie: Optimalisatie Hsp70 peptide vaccinatie tegen experimentele artritis DEC nummer: 2011.II.01.008

De rol van regulatoire T cellen in reumatoïde artritis

Achtergrond: "Heat shock" eiwitten spelen een belangrijke rol in reuma. In dit onderzoek wordt bekeken of afweercellen (regulatoire T cellen) die deze eiwitten herkennen. Wanneer deze afweercellen de heat shock eiwitten zien, helpen zij de ziekte onder controle te krijgen in 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. De onderzoekers verwachten dat door het aanmaken van deze regulerende afweercellen in reumapatiënten (in dit geval muizen) de ziekte vermindert.

Opzet van onderzoek: Muizen worden gevaccineerd met een fragment (peptide) van heat shock eiwitten zodat het immuunsysteem erop kan reageren met de aanmaak van regulatoire T cellen. In dit onderzoek wordt gezocht naar de meest optimale wijze van toediening.

Titel studie: Transplantation potential of intestinal stem cells in vivo DEC nummer: 2011.II.01.009

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 (organoids) die alle celtypen van het darmepitheel bevatten. Echter, het is nog niet bekend of de stamcellen ook in een ontvangermuis getransplanteerd kunnen worden en weefselschade kunnen herstellen.

Doel/hypothese: Met deze proef willen de onderzoekers aantonen dat het darmweefsel dat ze in het lab hebben laten uitgroeien, gebruikt kan worden als donorweefsel om darmschade te herstellen. Doordat het donorweefsel blauw aangekleurd kan worden (LacZ) kunnen ze enige tijd na de transplantatie zien of dit weefsel in de ontvangermuis is opgenomen en functioneert als normaal darmweefsel.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers zullen darmweefsel opkweken van Axin2-LacZ muizen. De stamcellen in de darm van deze muizen kunnen blauw aangekleurd worden. Ontvanger muizen (waarvan de stamcellen niet blauw zijn) zullen behandeld worden met doxorubicine om darmschade te veroorzaken. 3 dagen na de behandeling zal eerst de darmwerking onderdrukt worden door loperamide, daarna zullen de muizen het gekweekte weefsel toegediend krijgen via gavage en vervolgens 1 week na transplantatie gedood worden. De darmen worden aangekleurd en bekeken op aanwezigheid van blauwe cellen die van de donor afkomstig moeten zijn.

Titel studie: Does Necrostatin-1 Reduces non-apoptotic cell death following myocardial ischemia/-reperfusion injury? The NERELLO study
DEC nummer: 2011.II.01.010

Het effect van Necrostatine-1 op de remming van celdood door reperfusieschade na een hartaanval

Achtergrond: Hart- en vaatziekten vormen een van de belangrijkste doodsoorzaken in Nederland. Wanneer één van de kransslagaderen om het hart verstopt raakt, is er sprake van een hartaanval. Een hartaanval leidt tot verlies van hartspiercellen. Het is daarom van groot belang dat het bloedvat zo snel mogelijk weer doorgankelijk wordt gemaakt. Als de doorbloeding weer is hersteld, treedt er juist extra schade op. Hartspiercellen die de hartaanval overleefd hadden, kunnen dan alsnog afsterven. Dit fenomeen heet reperfusieschade. Met een nieuw medicijn, Necrostatine-1, wordt onderzocht of deze reperfusieschade kan worden geremd.

Doel/hypothese: Het onderzoeksdoel is het vaststellen of het nieuwe medicijn Necrostatine-1 de reperfusieschade kan remmen, waardoor de infarctgrootte verkleind kan worden en daardoor de prognose na een hartaanval aanzienlijk kan worden verbeterd.

Opzet van onderzoek: In dit project wordt via één van de aders vlak voor reperfusie na een hartaanval het medicijn in een groot proefdier, namelijk varkens, toegediend. Onderzocht wordt of het ingebrachte medicijn in het hartweefsel celdood op basis van reperfusieschade kan remmen, zodat het infarct kleiner wordt en de prognose na een hartaanval wordt verbeterd. Als deze experimentele studie een gunstig effect laat zien, dan zou dit een nieuwe behandeling kunnen zijn voor hartpatiënten die een acuut hartaanval doormaken.

Titel studie: The role of T regulatory cells (CD4+FoxP3+) in the immune response against aggregated interferon beta in immune competent mice.
DEC nummer: 2011.II.01.011, was 2010.II.05.096

Zijn Treg cellen betrokken bij de antilichaamrespons tegen therapeutisch interferon bèta

Achtergrond: Therapeutische eiwitten, zoals interferon bèta, 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 dat bekend is, kunnen betere therapeutische eiwitten worden ontwikkeld.

Uit vorige experimenten is gebleken dat T- cellen betrokken zijn bij het ontstaan van de antilichamen. In deze studie wordt onderzocht welke subset van T cellen hiervoor verantwoordelijk is. In dit experiment worden de Treg subset bestudeerd.

Doel/hypothese: Het doel van dit experiment is het bepalen of Treg cellen verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van de antilichamen tegen interferon bèta.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers gebruiken muizen die net als mensen een humaan eiwit produceren (interferon bèta). 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. Bij de helft van deze muizen worden de Treg cellen inactief gemaakt. In zowel muizen met actieve en niet actieve Treg cellen wordt voor 3 weken, 5 keer per week een injectie met interferon bèta gegeven. Voor, tijdens en na de injecties wordt bloed afgenomen bij alle muizen. Dit bloed wordt getest op antilichamen. Als er geen antilichamen aanwezig zijn in de muizen zonder actieve Treg cellen, zijn deze cellen essentieel voor het ontstaan van de antilichamen.

Titel studie: Examination of induction of tolerance against aggregated therapeutic protein in immune tolerant animals
DEC nummer: 2011.II.01.012

Is het mogelijk om muizen tolerant te maken voor een eiwitmedicijn met klontjes?

Achtergrond: Eiwitten medicijnen beslaan ongeveer 30% van de medicijnen op de markt. Veel patiënten die worden behandeld met eiwitmedicijnen hebben een afweerreactie tegen het medicijn. Kleine klontjes in de medicijnen spelen daar waarschijnlijk een belangrijke rol bij. In dit experiment wordt onderzocht of het mogelijk is om de afweerreactie tegen eiwitmedicijnen te voorkomen door eerst te behandelen met een niet geklonterd medicijn. Dit wordt bestudeerd in genetisch gemodificeerde muizen.

Doel/hypothese: Het doel van het experiment is bepalen of behandeling met een niet geklonterd eiwitmedicijn (interferon bèta) een latere afweerreactie tegen een geklonterd eiwitmedicijn kan voorkomen.

Opzet van onderzoek: Genetisch gemodificeerde muizen worden 24 weken lang geïnjecteerd (2 x per week) met niet geklonterd interferon bèta. Hier opvolgend worden dezelfde muizen 3 weken geïnjecteerd (5x per week) met geklonterd interferon bèta. Tijdens de injectieweken wordt bloed afgenomen om te testen op de afweerreactie.

Titel studie: Anti-arrhythmic efficacy of multi-channel blockers which bind to a different combination of targets: a proof of principle study
DEC nummer: 2011.II.01.013

Anti-aritmische effectiviteit van multi-channel blokkers die binden aan een verschillende combinatie van targets: een 'proof of principle' studie

Achtergrond: Hartritmestoornissen (zowel erfelijke als niet erfelijke vormen) komen vaak voor en kunnen leiden tot plotselinge hartdood. Het implanteren van een cardioverter-defibrillator (ICD) is de meest gebruikte behandelmethode. Hier kleven echter nadelen aan: het is zeer belastend voor de patiënt en er is een significant risico op complicaties. Nieuwe medicamenten om hartritmestoornissen te behandelen zijn hard nodig. Deze nieuwe medicamenten, zogenaamde multi-channel blockers, zullen getest moeten worden op anti-aritmische effectiviteit. Het 'methoxamine konijn' (onder narcose gebracht en voorbehandeld met methoxamine) is een geschikt diemodel om de effectiviteit van deze medicamenten te testen.

Doel/hypothese: 1. Bepalen van de anti-aritmische effectiviteit van de multichannel blockers S107, K201, en SEA0400 in het methoxamine konijn; de uitkomst zal vergeleken worden met het controle medicament flunarizine (= gouden standaard). 2. Onderzoeken wat de oorzaak is van de vertraging van de elektrische geleiding in het hart na toediening van het pro-aritmogene medicament dofetilide in het methoxamine konijn diemodel.

Opzet van onderzoek: Hartritmestoornissen zijn een complexe uiting van meerdere factoren op zowel cellulair niveau als op de elektrische geleiding van het gehele hart in vivo. Daarom is het belangrijk dat anti-aritmica die op verschillende niveaus ingrijpen in dit proces getest worden in een geschikt diemodel op zowel effectiviteit als ongewenste effecten zoals het opwekken van een aritmie. Het geanestheeserde methoxamine konijn is een geschikt diemodel, omdat het elektrische systeem van het konijnenhart erg veel lijkt op die van de mens. Nieuwe zogenaamde multi-channel blockers voor de behandeling van hartritmestoornissen zullen getest en vergeleken worden met flunarizine in het methoxamine konijn diemodel.

Titel studie: Rol amphiregulin bij plasma cel ontwikkeling en activiteit DEC nummer: 2011.II.01.014

Achtergrond: Na vaccinatie ontstaan zogenoemde B memorycellen en plasmacellen. Dit tweede celtype produceert antilichamen, die zorgen voor directe bescherming tegen pathogenen. Het is niet duidelijk hoe lang plasmacellen blijven leven, of waardoor sommige plasmacellen veel antilichamen produceren en andere weinig. Recentelijk is aangetoond dat plasmacellen na immunisatie meer EGF-Receptor op hun oppervlak krijgen. Aan deze receptor bindt amphiregulin, een activerende signaalstof die geproduceerd kan worden door verschillende cellen. Binnen dit onderzoek wordt bepaald of amphiregulin een rol speelt bij het ontstaan en activiteit van de plasmacelpool.

Doel/hypothese: 1. Zijn de EGF-R-positieve plasmacellen die na immunisatie verschijnen vaccin-specifiek? 2. Speelt amphiregulin een rol bij het ontstaan en onderhoud van de plasmacelpool na immuniseren? 3. Welk celtype is de bron van amphiregulin?

Opzet van onderzoek: Drie stappen plan: eerst zullen wild type muizen geïmmuniseerd worden om de plasmacelpopulatie nader te karakteriseren (1). Daarna worden de muizen geïmmuniseerd die geen amphiregulin hebben (amphiregulin KO muizen), om te bepalen of er een verschil is met wild type muizen (2). Is er een verschil, dan zullen de cellen worden gekarakteriseerd die verantwoordelijk zijn voor de productie van amphiregulin. Dit wordt gedaan met behulp van verschillende muizenstammen die elk bepaalde celtypes missen of via uitschakeling van een bepaald celtype (basophil-depletie).

Titel studie: Regulation of antitumor immune response and Treg conversion by CD200R DEC nummer: 2011.II.01.015

Regulatie van de anti-tumor response door CD200 receptor

Achtergrond: Het menselijke immuunsysteem is een natuurlijk mechanisme dat kankercellen herkent en verwijdert uit het lichaam. Dit proces is echter niet erg efficiënt. Sterker nog, het kan gemanipuleerd worden door de kankercellen. CD200R is een immuunregulatorisch molecuul dat de immuunrespons inhibeert: het bindt aan CD200. De onderzoekers werken met muizen die geen CD200 hebben (CD200 deficiënte muizen), waardoor de CD200R nergens meer aan kan binden en dus niet meer werkt. Wanneer CD200 deficiënte muizen een behandeling met kankeropwekkende chemicaliën op de huid ondergaan, blijkt dat ze minder tumoren vormen dan muizen die wel CD200 hebben. Het verminderde aantal tumoren hangt samen met de observatie dat CD200 deficiënte muizen meer T cellen hebben van een inflammatoir type. Deze inflammatoire T cellen lijken veranderde regulatorische T cellen te zijn. Ze zijn dus volledig omgevormd van regulerende cellen, die normaal een ontsteking beperken, naar inflammatoire cellen, die de ontsteking juist aanwakken. De onderzoekers willen het mechanisme dat de omvorming van deze cellen reguleert bestuderen. Hiervoor willen ze een in vitro model opzetten waarin regulatorische cellen worden omgevormd naar inflammatoire cellen. Ze willen verder kijken welke huidkanker-opwekkende chemicaliën nodig zijn voor de omvorming van de T cellen. Vervolgens willen ze nog onderzoeken of het signaleren van cellen na het herkennen van een ziekteverwerker, en vooral signalering van de receptor TLR7 die bepaalde virussen herkent, invloed heeft op het door CD200R geregleerde omvormen van de T-cellen.

Doel/hypothese: Via welk mechanisme controleert CD200receptor de immuunrespons en de omzetting van regulatorische T cellen naar meer inflammatoire T cellen?

Opzet van onderzoek: De onderzoekers willen een in vitro model opzetten voor de omvorming van regulatorische T cellen naar inflammatoire T cellen. In dit experiment zullen gestimuleerde dendritische cellen samen met T cellen van lymfeknopen gekweekt worden. De onderzoekers hopen zo de in vivo situatie van het huidkanker-opwekkende protocol waarin regulatorische T cellen omgevormd worden in inflammatoire T cellen na te bootsen, en te kunnen observeren. Dit proces gebeurt vaker in CD200 deficiënte muizen dan in wild type muizen. In een ander experiment willen ze de in vivo

omvorming van de T cellen bestuderen in muizen die een verkorte huidkanker-opwekkende chemicaliën behandeling ondergaan. Het volledige huidkanker-opwekkende protocol bestaat uit een behandeling met een kankerinducerend stofje, gevolgd door een behandeling met een stofje dat uitgroei van de kankercellen bevordert. In dit experiment zullen muizen of een behandeling met beide chemicaliën ondergaan, of een behandeling met 1 van de 2 chemicaliën krijgen.

Verder willen de onderzoekers bestuderen of signalering van een bepaalde receptor die ziekte verwekkers (in dit geval bepaalde virussen) herkent (genaamd: TLR7), invloed heeft op de omvorming van regulatoire T cellen naar inflammatoire T cellen gedurende het huidkanker-opwekkende protocol. In het laatste experiment willen de onderzoekers vergelijken of er een verschil is tussen de omvorming van de T cellen tussen de muizen die hier op het gemeenschappelijk dieren laboratorium gefokt zijn, of muizen die van de vaste leverancier in Frankrijk komen.

Titel studie: Effect van neuraminidase op de immuunrespons tegen het haemagglutinine eiwit DEC nummer: 2011.II.01.016, was 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. Deze afdeling heeft daarbij ingestoken op synthetische vormen van de voor bescherming tegen influenza essentiële antigene eiwitten 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 eerdere experimenten gevonden significante verhoging van de immuunrespons tegen het HA eiwit na toevoeging van het NA eiwit. De hypothese is dat dit effect veroorzaakt wordt door de enzymatische activiteit van het NA.

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 combinatie van deze beide eiwitten in verschillende ratio's (alle afkomstig van het pandemische H1N1 influenza virus). Ook het inactieve 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 tegen HA en NA zullen worden bepaald d.m.v. een haemagglutinatie respectievelijk een neuraminidase inhibitie assay.

Titel studie: Activatie van cellulaire immuunsysteem door misvouwde eiwitten DEC nummer: 2011.II.01.018

Modulatie van het immuunsysteem door eiwitmisvouwing

Achtergrond: Een eiwit is te vergelijken met een parelketting, bestaande uit een lange streng aan elkaar geregen bouwstenen. Om zijn functie te vervullen moet deze ketting op een bepaalde manier gevouwen zijn. Onder bepaalde omstandigheden kan deze ketting zich echter ontvouwen, wat vervolgens tot een verkeerde vouwing kan leiden (misvouwing). Bij een aantal ziekten, waaronder Alzheimer en diabetes type II, treedt deze misvouwing op en dit leidt tot ongewenste activatie van het afweersysteem. Soms is het opwekken van een afweerrespons echter gewenst, zoals in de ontwikkeling van vaccins. De onderzoekers willen deze misvouwen eiwitten inzetten voor de ontwikkeling van nieuwe vaccins tegen infecties en kanker.

Doel/hypothese: De hypothese is dat misvouwen eiwitten efficiënt worden opgenomen door cellen van het immuunsysteem. De T cel respons gegenereerd op deze manier kan vervolgens een effectief antitumor effect teweegbrengen.

Opzet van onderzoek: Misvouwen eiwitten bleken een verhoogde immuunrespons te veroorzaken vergeleken met “normaal” gevouwen eiwit. Deze verhoging in immunogeniciteit wordt deels veroorzaakt door een verbeterde opname van de eiwitten. De antigen presenterende dendritische cellen voor deze experimenten worden geïsoleerd uit beenmerg van BL6 muizen. Deze experimenten kunnen niet uitgevoerd worden zonder deze muizen. In vivo immunisaties en tumor challenge experimenten zullen worden uitgevoerd in BL6 muizen.

Titel studie: Pilot studie naar het effect van TLR ligand en TCR stimulatie op T-cel activatie en dynamiek
DEC nummer: 2011.II.01.019

Wat doet overprikkeling met het gedrag van T cellen?

Achtergrond: Bij een infectie met HIV verliest men geleidelijk een bepaald type afweercellen, de CD4 T cellen, maar onduidelijk is nog waarom. Het lijkt erop dat het afweersysteem voortdurend overprikkeld wordt (chronische activatie). Als gevolg van deze overprikkeling gaan er uiteindelijk meer CD4 T cellen dood dan er nieuw worden aangemaakt. Maar er moet iets zijn waardóór de cellen overprikkeld worden. Het zou kunnen dat het hier gaat om kleine stukjes ziekteverwekker (bijv. afkomstig van het HIV virus zelf) die de cellen zo erg prikkelen, dat de cellen de afweerreactie voortdurend maar op gang blijven houden.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen op kleine schaal (pilot studie) in muizen zien wat er verandert als afweercellen te veel gestimuleerd worden door lichaamsvreemd materiaal.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers gebruiken twee soorten muizen. Eén type muis is speciaal gefokt en heeft afweercellen die allemaal op hetzelfde stukje eiwit (ovalbumine) reageren, het andere type muis heeft gewoon van nature een heleboel verschillende afweercellen (net als mensen), die op van alles en nog wat reageren. De onderzoekers gaan nu uit de eerste muis cellen overbrengen in de tweede muis. Daarna gaan ze kijken wat er gebeurt als ze lichaamsvreemd materiaal geven. De onderzoekers gebruiken dan het stukje eiwit ovalbumine, waarop de cellen van de ene muis reageren, en ze geven materiaal dat lijkt op stukjes HIV virus. Vervolgens kijken ze hoe beide typen cellen reageren, en of hun gedrag verandert.

Titel studie: Influence of gender for immunresponse in viral infection and skin carcinogenesis
DEC nummer: 2011.II.01.020

Regulatie van de anti-tumor en anti-viraal respons door CD200 receptor

Achtergrond: Het menselijke immuunsysteem is een natuurlijk mechanisme dat kankercellen herkent en verwijdert uit het lichaam. Dit proces is echter niet erg efficiënt. Sterker nog, het kan gemanipuleerd worden door de kanker cellen. CD200 is een immuunregulatorisch molecuul dat de immuunrespons inhibeert (bijvoorbeeld tijdens de antivirale immuunrespons).

Doel/hypothese: Heeft het geslacht invloed op de immuunrespons na een virale infectie of tijdens tumor ontwikkeling?

Opzet van onderzoek: In twee experimenten gaan de onderzoekers mannelijke en vrouwelijke muizen, van twee verschillende stammen waarvan een geen CD200 heeft, infecteren. In het eerste experiment zullen de muizen worden geïnfecteerd met influenza en de immuunrespons zal worden gemeten na 8 dagen. Lichaamsgewicht zal worden bijgehouden tijdens het experiment om ziekteontwikkeling te volgen. In het tweede experiment zullen de muizen worden blootgesteld aan chemicaliën die huidkanker veroorzaken. Na drie weken zal de immuunrespons worden gescoord aan de hand van ex vivo stimulatie van geïsoleerde cellen uit de afvoerende huid lymfeknopen.

Titel studie: Is CCR2 belangrijk voor influx van NK cellen in de longen en/ of voor uittreding uit het beenmerg tijdens een luchtweginfectie?
DEC nummer: 2011.II.01.021

Hoe komen afweercellen in de longen tijdens een luchtweginfectie

Achtergrond: Tijdens een luchtweginfectie komen verscheidene afweercellen naar de longen om de infectie te bestrijden. De geïnfecteerde longen produceren allerlei stoffen waardoor afweercellen weten dat ze naar de longen moeten gaan voor vernietiging van de indringer. Op dit moment is het nog niet duidelijk hoe een bepaald soort afweercel, de natural killer (NK) cel, weet dat hij naar de longen moet gaan tijdens een infectie. De onderzoekers denken dat een bepaalde stof (MCP-1) -dat geproduceerd wordt tijdens een luchtweginfectie in de longen - hierbij een rol speelt. Dit stofje gaat de interactie aan met een eiwit (genaamd CCR2) op NK cellen en zij denken dat dit ervoor zorgt dat NK cellen naar de longen gaan.

Doel/hypothese: In het huidige onderzoek maken de onderzoekers gebruik van een muis die CCR2 mist op alle cellen (CCR2-/- muizen). Ze willen kijken of er minder NK cellen naar de longen gaan tijdens een luchtweginfectie in deze muis. Ze willen ook gaan kijken in welke precieze stap CCR2 een rol speelt: bij de uittreding vanuit organen elders in het lichaam, of bij intreding in de longen.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers willen kijken of er minder NK cellen in de longen komen van CCR2-/- muizen na een infectie. Om te bepalen of CCR2 een rol speelt voor intrede in de longen, willen de onderzoekers een mix van CCR2-/- en normale NK cellen aan geïnfecteerde muizen geven en kijken of ze in de longen kunnen komen. Om te kijken of CCR2 van belang is voor uittreding van NK cellen, willen ze muizen nieuw beenmerg geven van CCR2-/- muizen. Deze nestelen zich in de organen en op deze manier kunnen de onderzoekers na een infectie zien of CCR2 belangrijk is om uit de organen te komen. Tot slot willen ze het stofje MCP-1 tijdens een luchtweginfectie weghalen (m.b.v. een specifiek medicijn) en vervolgens kijken of er minder NK cellen in de longen komen.

Titel studie: Onderwijs DEC, intraveneuze injecties via staartvene
DEC nummer: 2011.II.01.022

Achtergrond: Tijdens het onderzoek naar de remming van de immuunrespons tegen tumoren zullen muizen intraveneus via de staartvene worden ingespoten met cellen. Om te verhinderen dat er onnodig muizen bij experimenten zullen uitvallen door het mislukken van het geven van deze intraveneuze injecties, is het noodzakelijk deze techniek grondig te oefenen. Het oefenen zal in eerste instantie onder begeleiding gebeuren en later zelfstandig. Er wordt gebruik gemaakt van blauw gekleurd fysiologisch zout, dit wordt via de staartvene ingespoten.

Opzet van onderzoek: Tijdens het onderzoek naar de remming van de immuunresponse tegen tumoren zullen muizen intraveneus via de staartvene worden ingespoten met cellen.

De muizen zullen onder een infrarood lamp gezet worden om de staartvenen door de warmte te laten opzwellen. Vervolgens krijgen de muizen een injectie met PBS met 0.1% trypaan blauw. Dit wordt gedurende 5 weken maximaal 1 x per week gedaan. Na de laatste injectie worden de muizen gedood door middel van cervicale dislocatie.

Titel studie: Role mast cell-derived Amphiregulin in the induction of colitis

DEC nummer: 2011.II.03.025/vervolg3

Belang van de mestcel en T cel interactie in het verhinderen van auto-immuun induceerde darmontsteking

Achtergrond: Een juiste regulatie van het afweersysteem is nodig om auto-immuunziekten te voorkomen. De onderzoekers hebben ontdekt dat de door hun geïdentificeerde groeifactor (amphiregulin/AREG) daarbij een belangrijke rol speelt. Doel/hypothese: De onderzoekers willen nu bekijken welke rol de door zogenoemde “mestcellen” uitgescheiden groeifactor speelt bij onderdrukking van auto-immuun induceerde darmontsteking.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers argumenteren dat het door mest cellen uitgescheiden AREG een belangrijke rol speelt bij de communicatie tussen effectorcellen, die in muizen een vorm van darmontsteking veroorzaken, en regulerende cellen, die deze ontsteking kunnen remmen. Zij willen in dit ingewikkelde in vivo systeem ieder deel van dit netwerk gescheiden manipuleren.

Titel studie: De expressie en functie van Toll-like receptoren op dorsal root ganglia neuronen

DEC nummer: 2011.II.01.023

De expressie en functie van immuun receptoren op neuronen

Achtergrond: Het afweersysteem herkent ziektekiemen, zoals bacteriën en virussen, door het gebruik van speciale receptoren, de zogenaamde Toll-like receptoren. Deze receptoren zijn aanwezig op zenuwcellen, maar hun functie is nog niet bekend. Daarom kunnen deze receptoren een brug vormen tussen het afweersysteem en het zenuwstelsel. Deze interactie kan een belangrijke rol spelen in verschillende aandoeningen van het afweersysteem en het zenuwstelsel.

Doel/hypothese: Onderzoeken of Toll-like receptoren voorkomen op het perifere zenuwstelsel en welke functie deze receptoren hebben.

Opzet van onderzoek: Het is noodzakelijk de juiste zenuwcellen in kweek te brengen, die daarna kunnen worden onderzocht. Deze zenuwcellen zullen uit muizen moeten worden gehaald voordat ze in kweek kunnen worden gebracht.

Titel studie: Coronary bypass surgery facilitated by the new Sutureless Excimer Laser Assisted Non-occlusive Anastomosis (SELANA) technique

- Initial feasibility, efficacy and safety study in pigs (Pilot-1)

DEC nummer: 2011.II.01.024

Coronaire bypass chirurgie vergemakkelijkt door de nieuwe Sutureless Excimer Laser Assisted Non-occlusive Anastomosis (SELANA) techniek in het varkensmodel

Achtergrond: SELANA is een techniek waarbij op een slagader een vaatverbinding gemaakt wordt zonder het vat af te sluiten en zonder hechtingen. Op dit moment is een kransslagader-omleidingsoperatie middels een kijkoperatie erg moeilijk uitvoerbaar, terwijl daar wel veel behoefte aan is. Dit komt voornamelijk door de in een beperkte werkruimte moeilijk uitvoerbare hand-gemaakte vaatverbinding. De SELANA techniek zou zo'n kijk-omleidingsoperatie op het hart mogelijk kunnen maken. Dit zou in de toekomst kunnen leiden tot een veiligere ingreep met minder complicaties en een kortere herstelperiode.

Doel/hypothese: Het doel van dit onderzoek is om te kijken of de SELANA techniek daadwerkelijk toepasbaar is op het hart en of de kwaliteit ervan voldoende is.

Opzet van onderzoek: Er worden per varken 2 vaatverbindingen op het hart gemaakt. Er zal in totaal in 14 varkens op verschillende tijdstippen na de operatie naar de initiële kwaliteit en genezingstendens van deze nieuwe verbindingen gekeken worden.

Titel studie: Role of morphine antagonist Naloxone in regulation of RSV-induced immune pathology
DEC nummer: 2011.II.01.025

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 morfine-receptoren 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 morfinereceptor-blokkade 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.

Vergadering 16 februari 2011

Titel studie: Het in vitro effect van HSP70 op PBMC van gezonde honden en honden met atopische dermatitis
DEC nummer: 2011.II.02.027

Immunomodulatie met HSP70 van atopische dermatitis van de hond

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 in veel gevallen levenslang en werken niet voor alle honden voldoende of kunnen ernstige bijwerkingen geven. 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 immunomodulatoren (heat shock eiwitten ofwel HSP).

Doel/hypothese: Onderzocht wordt hoe en in welke mate HSP70 kan bijdragen aan het beïnvloeden van het immuunsysteem van honden met atopische dermatitis met als doel klinische symptomen te verminderen.

Opzet van onderzoek: Aan de hand van een in vitro experiment (kweken en stimuleren van bloedcellen) zal onderzocht worden hoe HSP70 werkt op het systemische immuunsysteem van de atopische hond en dit zal vergeleken worden met het effect bij gezonde honden. Er bestaat geen goed alternatief als uitleesparameter voor deze ziekte bij de hond (geen goede diermodellen).

Titel studie (fokaanvraag): ApoE -/- 96-315
DEC nummer: 2011.II.02.028

Doel/opzet van deze fok: Atherosclerose (verkalking van de vaatwand) is de belangrijkste doodsoorzaak in de Westerse wereld. Om de mechanismes van het ontstaan van aderverkalking te kunnen onderzoeken en begrijpen zijn (dier)modellen nodig. Echter, dieren lijden, in tegenstelling tot de mens, onder normale omstandigheden niet aan aderverkalking en men heeft dus modellen nodig, waarbij dit wel het geval is. ApoE -/- muizen ontwikkelen spontaan op een voorspelbare manier en op voorspelbare plaatsen aderverkalking en daarom is dit model geschikt om aderverkalking te kunnen onderzoeken. Verder kan in deze muizen de invloed van bepaalde stoffen of medicijnen, die ook mensen met aderverkalking zouden kunnen gebruiken, worden onderzocht en gemeten.

Titel studie: The effect of probiotics on chronic asthma in mice
DEC nummer: 2010.II.01.011

Het effect van probiotica op de door ovalbumine (OVA) geïnduceerde chronisch astma muismodel

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-cel gemedieerd is, wat probiotica goede anti-allergische kandidaten maakt. 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 van onderzoek: In deze studie wordt er 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: Effect of statin treatment on donor bone marrow function in chronic kidney disease DEC nummer: 2011.II.02.027

Effect van statine op beenmergfunctie in chronische nierinsufficiëntie (onvoldoende nierwerking)

Achtergrond: Chronische nierinsufficiëntie (onvoldoende nierwerking) is wereldwijd een groeiend probleem. Het aantal patiënten dat niervervangende behandeling (dialyse) nodig heeft, neemt toe. Beenmergtherapie zou een potentiële therapie kunnen zijn. Er is echter aangetoond dat beenmergcellen afkomstig van patiënten minder effectief zijn dan gezonde beenmergcellen. Indien de zieke beenmergcellen in vivo behandeld kunnen worden zodat ze daarna geschikt zijn voor autologe transplantatie zou dit een grote verbetering zijn ten opzichte van de huidige beschikbare therapieën voor patiënten met chronisch nierfalen.

Doel/hypothese: De voorliggende studie beoogt te onderzoeken of een statine de functie van de uit beenmerg afkomstige stamcellen bevordert en of deze behandelde beenmergcellen de nierfunctie kunnen verbeteren in een diersmodel met chronische nierinsufficiëntie.

Opzet van onderzoek: In een rattenmodel van chronisch nierfalen zal, na bevestiging van chronisch nierfalen, het effect van het met statine behandelde beenmerg getest worden, waarbij gekeken wordt naar het effect van dit beenmerg op de nierfunctie. Doordat de nier een complex orgaan is, is het niet mogelijk deze experimenten in vitro uit te voeren. Indien statines de functie van het beenmerg op dusdanige manier verbeteren, kan een (combinatie) therapie ontwikkeld worden om te testen in een klinische setting.

Titel studie: Systemic neutrophil kinetics in acute inflammation are determined by lung injury DEC nummer: 2011.II.02.030

Longschade na trauma is betrokken bij de kinetiek van de neutrofiel

Achtergrond: Longschade na verwonding als gevolg van het ontspreken van het eigen immuunsysteem blijft een serieus probleem. Het vroeg herkennen van patiënten met een verhoogd risico op deze longschade is niet mogelijk, omdat de wijze waarop dit ziektebeeld ontstaat nog niet geheel duidelijk is. In deze studie proberen de onderzoekers 1) de kinetiek van neutrofielen te begrijpen, de belangrijkste witte bloedcel in dit ziektebeeld en 2) uitspraken te doen of de long betrokken is in het veranderen van de buitenkant van deze cel. Veranderingen aan de buitenkant kunnen de onderzoekers meten en wanneer de long daadwerkelijk betrokken is, zouden ze dit kunnen gebruiken om het ziektebeeld vroeg te herkennen.

Doel/hypothese: In de toekomst kunnen voorspellen welke traumapatiënten complicaties als adult respiratory distress syndroom (ARDS) ontwikkelen. ARDS ontstaat doordat trauma op nog onbekende wijze een heftige ontstekingsreactie in de longen veroorzaakt. Hierdoor treden vocht, eiwitten en ontstekingscellen uit de longbloedvaten in het longweefsel. Dit induceert een verstoorde gaswisseling.

Opzet van onderzoek: Ratten worden blootgesteld aan shock of lipopolysaccharide (LPS) al dan niet met beadaming om het immuunsysteem te activeren. LPS is een onderdeel van de buitenmembraan van gram negatieve bacteriën. Het is een endotoxine die een sterke immuunrespons veroorzaakt. Door de activatie van het immuunsysteem te volgen proberen de onderzoekers rol van de neutrofiel in het ontstaan van inflammatie te begrijpen.

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: 2011.II.02.031

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: Analysis of T-cell subtypes and their cytokine expression in the skin of healthy horses and horses with IBH DEC nummer: 2011.II.02.032

Staat- en maneneczeem (SEM) bij paarden

Achtergrond: SEM is een allergische reactie op een insectenbeet (Culicoides) die bij paarden voorkomt. 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 allergische reacties ontstaan en wat voor reacties er plaats vinden in het lichaam. Verder is er ook nog geen goede behandeling voor SEM ontwikkeld.

Het is wel bekend dat cellen in de huid, de zo geheten mestcellen, een grote rol spelen bij huidallergieën. Verder is er bekend dat er bij allergieën in andere dieren minder, zo geheten regulatoire T-cellen, aanwezig zijn, waarvan men denkt dat ze allergische reacties kunnen verminderen.

Doel/hypothese: Bekeken wordt welke factoren een rol spelen bij staat- 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 onderzoeken door een heel klein stukje van de huid af te nemen en deze op celniveau te analyseren.

Titel studie: Role of non-DC processed antigens in priming of CD8 T-cell responses DEC nummer: 2011.II.02.033

Rol van de uit het beenmerg afkomstige macrofaag in afweer tegen ziekteverwekkers

Achtergrond: CD8 T cellen spelen een belangrijke rol bij de afweer tegen ziekteverwekkers. Voor het opwekken van CD8 T cel reacties is herkenning nodig van eiwitfragmenten (peptiden) afkomstig van ziekteverwekkers. Peptiden worden gemaakt bij de afbraak van eiwitten door proteasomen en worden gepresenteerd op antigeen presenterende cellen. De in

verband met CD8 T cel activatie meest bestudeerde antigeen presenterende cel is de dendriet of DC. Over het algemeen wordt aangenomen dat CD8 T cellen alleen door DCs geactiveerd kunnen worden. Voorlopige data in een bacterieel model systeem wijzen echter, op een zeer belangrijke rol voor een tweede, aan de DC verwant cel type, de macrofaag. Doel/hypothese: Op grond van eerdere bevindingen vermoeden de onderzoekers dat macrofagen een belangrijke rol spelen bij het activeren van CD8 T cellen. Deze studie moet dit vermoeden bevestigen.

Opzet van onderzoek: Op grond van eerdere bevindingen weten de onderzoekers dat afweer tegen virussen en bacteriën geheel verzorgd wordt door uit het beenmerg afkomstige cellen. Bij de voorgenomen proeven gebruiken ze beenmerg afkomstig van een muizenstam waarin specifieke onderdelen van het proteasoom ontbreken. Dit leidt tot een defect in de productie van antigene peptides. Om de rol van macrofagen in CD8 T cel activatie vast te stellen, willen de onderzoekers het defect in het proteasoom specifiek in beenmerg DC of in beenmerg macrofagen complementeren. Behandeld beenmerg wordt in bestraalde muizen (waarin het beenmerg afgedood is) getransplanteerd. Vervolgens wordt bekeken of hun CD8 T cellen reageren op infectie.

Titel studie: UVb light supression of IBH in horses

DEC nummer: 2011.II.02.034

Staart- en maneneczeem (SEM) bij paarden

Achtergrond: SEM is een allergische reactie van de huid die bij paarden voorkomt. Het wordt veroorzaakt door een mugje (*Culicoides*). Door de jeuk gaat het paard zichzelf schuren en kan de huid kapot gaan en ontstoken raken. Het is nog steeds niet bekend hoe allergische reacties ontstaan en wat voor reacties er plaats vinden in het lichaam. Verder is er ook nog geen goede behandeling hier SEM. Het is wel bekend dat cellen in de huid, de zo geheten mestcellen, een grote rol spelen bij huid allergieën. De onderzoekers hebben gezien dat mestcellen een groeifactor, Amphiregulin (AREG), uitscheiden die regulatoire T-cellen activeren en zo het afweersysteem dempen. UVb light zorgt er voor dat er AREG wordt geproduceerd.

Doel/hypothese: Bekeken wordt welke factoren een rol spelen bij het onderdrukken van staart- en maneneczeem door middel van UVb bestraling om zo nieuwe therapeutische doelen te identificeren.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers willen paarden die lijden aan SME lokaal bestralen met een lage UVb dosis zodat de reactie op de muggenbeet wordt gedempt. Daarna willen de onderzoekers de huid bestuderen om nieuwe aan-grijpingspunten te identificeren voor behandeling van SEM.

Titel studie: Causale rol CD14 in adverse ventricle remodeling

DEC nummer: 2011.II.02.035

CD14 als een nieuwe manier om verlies van pompfunctie van het hart na een hartaanval te voorkomen

Achtergrond: Wanneer iemand een hartaanval krijgt, is het bloedvat wat het hart van bloed voorziet verstopt. Doordat een gedeelte van het hart niet meer samentrekt, moet de rest van het hart harder werken. Dit kan leiden tot het verlies van pompfunctie van het hart (hartfalen). Dit hartfalen is afhankelijk van bloedcellen die het hart binnengaan. Op deze cellen zit een eiwit CD14 dat een rol speelt bij activatie van deze bloedcellen. Het is echter onbekend of dit eiwit ook een rol speelt in ontstaan van hartfalen. Dit wordt in deze studie onderzocht. Wanneer deze studie laat zien dat CD14 inderdaad een rol speelt, biedt dit een mogelijkheid om in de toekomst verlies van pompfunctie tegen te gaan.

Doel/hypothese: Laten zien dat CD14 belangrijk is in het voorkomen van hartfalen na het openen na een hartaanval.

Opzet van onderzoek: Om dit goed te kunnen onderzoeken worden muizen gebruikt die dit ontstekings-eiwit CD14 niet hebben. Zonder gebruik van proefdieren kan dit experiment niet plaatsvinden, omdat de schade aan het hart zo getrouw mogelijk moet worden nagebootst om te kunnen zeggen of CD14 een rol speelt.

Titel studie: Het oefenen van femoraal arterie ligatie bij muizen

DEC nummer: 2011.II.02.036

Aanleren van de operatie waarbij de beenslagader wordt afgebonden en metingen gedaan worden van doorbloeding van de achterpootjes

Achtergrond/leerdoel/doelgroep: Het doel van dit onderzoek 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 diervorm 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 wordt 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: The role of the platelets in ischemia/reperfusion injury

DEC nummer: 2011.II.02.037

De rol van bloedplaatjes in de schade aan de hartspier na 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 via een dotterprocedure, waardoor de bloedstroom wordt hersteld (i.e. reperfusie). Deze reperfusie veroorzaakt echter secundaire schade, ischemie/reperfusieschade genoemd. Er zijn aanwijzingen dat de bloedplaatjes, aangewakkerd door het aangeboren afweersysteem, hieraan bijdragen. In deze studie wordt onderzocht wat de bijdrage is van bloedplaatjes en meer specifiek wat de rol is van een onderdeel van het aangeboren afweersysteem op bloedplaatjes, de Toll-like receptor 2.

Doel/hypothese: De verwachting is dat bloedplaatjes en de Toll-like receptor op bloedplaatjes betrokken zijn bij reperfusieschade van het hart.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers zullen gebruik maken van muizen waarbij de bloedplaatjes zijn verwijderd. In deze muizen wordt een hartinfarct geïnduceerd. Door de biologische processen die vervolgens optreden te vergelijken met muizen met bloedplaatjes die een hartinfarct ondergaan, kunnen de onderzoekers de rol van de bloedplaatjes onderzoeken. Ook zullen ze muizen vergelijken die geen Toll-like receptor 2 op plaatjes hebben met muizen die wel Toll-like receptor 2 op plaatjes hebben. Er zal worden gekeken naar verschillen in hartinfarctgrootte.

Titel studie: 'Gain' and 'loss' of function van NK cellen uit RAG*IS/- en RAG/- muizen DEC nummer: 2011.II.02.038

Hebben muizen zonder het zogenaamde 'immunoproteasoom' defecten in de afweer?

Achtergrond: Een bepaald celtype dat deel uit maakt van de afweer, de natural killer (NK) cel, 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 recent 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, die dus een verminderde MHC-I niveau hebben, minder actieve NK cellen hebben. Ze vermoeden ook dat als zo'n minder actieve NK cel in een 'normale' MHC-I omgeving wordt gezet, deze weer actief wordt.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers willen NK cellen uit een immunosubunit deficiënte muis naar een normale muis plaatsen en kijken of ze dan wel weer geactiveerd kunnen worden.

Titel studie: Het isoleren van PBMCs uit muizenbloed en RNA uit PBMCs DEC nummer: 2011.II.02.039

Leren om immuuncellen te isoleren uit muizenbloed

Achtergrond/leerdoel/doelgroep: Voor een later experiment is het nodig om immuuncellen (PBMCs) te isoleren uit het bloed van een hybride muizenstam (gecombineerde genetische achtergrond). Hierbij is het belangrijk dat er genoeg PBMCs worden geïsoleerd en dat de kwaliteit ervan goed is. De PBMCs worden vervolgens gebruikt om RNA uit te isoleren, waarbij de hoeveelheid en kwaliteit ook erg belangrijk is.

Omdat muizen een laag bloedvolume hebben is het lastig om (voldoende) PBMCs te isoleren en om RNA te verkrijgen. Het is dus van belang om de isolatie van PBMCs uit muizenbloed te oefenen. De onderzoekers kunnen zo bepalen of ze genoeg PBMCs en RNA uit de hybride muizen kunnen isoleren en of de kwaliteit ervan goed is.

Opzet van de training: Tijdens de training zullen 3 medewerkers oefenen om PBMCs uit het bloed van de hybride muizen te isoleren. De verwachting is dat iedere medewerker 6 keer deze procedure moet oefenen. In totaal zullen 18 hybride muizen worden gedood d.m.v. CO₂/O₂ en hartpunctie door een medewerker van het GDL. Het bloed wordt vervolgens overhandigd aan de onderzoekers die m.b.v. verschillende methoden PBMCs zullen isoleren. Uit de PBMCs zal vervolgens RNA worden geïsoleerd. De kwaliteit en hoeveelheid RNA zal worden bepaald (Nanodrop, Bioanalyzer).

Titel studie: Necrostatin-1 treated fCMPC for myocardial repair DEC nummer: 2011.II.02.040

Stamcel transplantatie therapie om schade aan het hart te herstellen

Achtergrond: Een myocardinfarct (MI) ontstaat doordat een gedeelte van het hart niet genoeg bloed krijgt (meestal door vaatvernauwing ten gevolge van atherosclerose). Dit deel van het hart sterft daardoor af en er wordt een litteken gevormd. Herstel van het infarct is niet mogelijk, waardoor de pompkracht van het hart vermindert. Het injecteren van stamcellen lijkt een mogelijkheid om het hart te helpen. Stamcellen zijn cellen die zeer goed kunnen delen en kunnen differentiëren in verschillende soorten gespecialiseerde cellen, zoals de hartcel. Uit eerdere studies blijkt dat slechts 1-5% van de cellen overleeft na de injectie. Om meer cellen te laten overleven kunnen de onderzoekers celdood afremmen.

Doel/hypothese: Injectie van stamcellen in het infarct zou kunnen resulteren in de vorming van hartcellen die het litteken vervangen en zo de hartfunctie verbeteren. Het doel is om de potentie van cardiomyocyt progenitor cellen (CMPCs), geïsoleerd uit humaan hartweefsel, te versterken en te bestuderen na MI. Veel cellen gaan dood na injectie, daarom behandelen de onderzoekers ze voor injectie zodat ze beter overleven.

Opzet van onderzoek: Stamcellen worden geïnjecteerd na een myocard infarct en er wordt gekeken of deze cellen een gunstig effect hebben op het functioneren van het hart. In kweek modellen hebben de onderzoekers laten zien dat deze cellen vaatjes en hartcellen kunnen vormen, en dat ze overleving met 40% kunnen stimuleren. Nu is er een diemodel (muis) nodig om in te kunnen schatten of deze cellen gebruikt kunnen worden, in combinatie met de behandeling, voor hart schade. Hiervoor is geen ander model beschikbaar.

Titel studie: gB-S induced prevention of spontaneous onset of type 1 diabetes in NOD mice DEC nummer: 2011.II.02.041 (was 2010.II.11.190)

Voorkomen van ontstaan van type 1 diabetes bij NOD muizen door toediening van glycoproteïne B

Achtergrond: NOD muizen zijn muizen die type 1 diabetes ontwikkelen. Er is eerder aangetoond dat stimulatie van T-remmercellen in de alvleesklier de diabetes in de meeste gevallen kan terugdraaien.

Doel/hypothese: De onderzoekers hebben een recombinant eiwit glycoproteïne B uit een virus geïsoleerd waarvan ze verwachten dat het T-remmercellen kan activeren, en hierdoor diabetes kan voorkomen bij NOD muizen.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers gebruiken 14 muizen, waarvan ze de helft 5 dagen lang inspuiten met glycoproteïne B. De andere helft van de muizen behoren tot de controle groep en zullen niets ingespoten krijgen. De onderzoekers beginnen met het inspuiten een week voordat de muizen diabetes zouden moeten krijgen (dag -7). Vanaf dag 0 beginnen ze met het meten van glucose in het bloed, en dit doen ze 3 weken lang, dagelijks.

Titel studie: Self-antigen specific natural regulatory T cells in inflammation DEC nummer: 2011.II.02.042 (was 2010.II.08.154)

De rol van regulatoire T cellen in reumatoïde artritis

Achtergrond: "Heat shock" eiwitten en andere lichaamseigen eiwitten spelen een belangrijke rol bij de ziekte reuma. De onderzoekers bekijken afweercellen (regulatoire T cellen) die deze eiwitten herkennen. Wanneer deze afweercellen de eiwitten zien, helpen zij de ziekte onder controle te krijgen.

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 geactiveerd wordt. Vervolgens isoleren zij de regulatoire T cellen en spuiten deze cellen in bij zieke muizen die reuma hebben. Op deze manier kunnen de cellen worden gevolgd en bestudeerd.

Titel studie: Heat shock protein specific natural regulatory T cells DEC nummer: 2011.II.02.043 (was 2010.II.08.154)

De rol van regulatoire T cellen in reumatoïde artritis

Achtergrond: "Heat shock" eiwitten spelen een belangrijke rol in reuma. De onderzoekers bestuderen afweercellen (regulatoire T cellen) die deze eiwitten herkennen. Wanneer deze afweercellen de heat shock eiwitten zien, helpen zij de ziekte onder controle te krijgen in een 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 geactiveerd wordt. 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: Effecten van pro- en prebiotica op COPD in muizen

DEC nummer: 2011.II.02.044

Achtergrond: "Chronic obstructive pulmonary disease" (COPD) is een ernstige longziekte die op dit moment de vijfde doodsoorzaak wereldwijd is en naar schatting de derde doodsoorzaak zal zijn in 2020. De ziekte wordt gekenmerkt door chronische luchtwegontstekingen, vermindering van longfunctie en afbraak van het longweefsel (emfyseem). Met bestaande therapieën kunnen slechts symptomen onderdrukt worden. Er is echter nog geen therapie die zich richt op het verminderen van de achteruitgang van de luchtwegen. Pro- en prebiotica worden op dit moment onderzocht voor de toepassing tegen verschillende ontstekingsziekten. Deze pro- en prebiotica zijn levende bacteriën en voedingsstoffen die de darmflora in evenwicht kunnen brengen.

Doel/hypothese: De onderzoekers verwachten dat pro- en prebioticabehandeling gunstig kan zijn voor het onderdrukken van COPD. Deze studie richt zich tevens op het verkrijgen van inzicht in het mechanisme waarmee pro- en prebiotica toegediend aan het spijsverteringsstelsel het immuunsysteem dusdanig kunnen moduleren dat er gunstige effecten optreden in de luchtwegen.

Opzet van onderzoek: In verschillende COPD muis modellen zullen pro- en prebiotica toegediend worden aan het spijsverteringskanaal waarna er gekeken zal worden naar de effecten hiervan op luchtwegontsteking, ademhalingsfunctie, verandering van de longweefselstructuur en naar systemische effecten.

Titel studie: Keratinocyte Growth Factor as immuno-modulatory agent?

DEC nummer: 2011.II.02.045 (was 2010.II.12.217)

Beïnvloeding van het immuunsysteem bij ontstekingsziekten

Achtergrond: Het immuunsysteem moet gevaarlijke, lichaamsvreemde elementen uitschakelen (immuniteit), terwijl het onderdelen van het eigen lichaam ongemoeid moet laten (tolerantie). Verlies van tolerantie is cruciaal voor de ontwikkeling van verschillende autoimmuunziekten. De precieze werkingsmechanismen die voorkomen dat autoimmuunziekten onder normale omstandigheden ontstaan, zijn nog vrijwel onbekend.

Doel/hypothese: Door gebruik te maken van een experimenteel diermodel voor artritis (proteoglycaan-geïnduceerde artritis in muizen), willen de onderzoekers ophelderen hoe de balans tussen immuniteit en tolerantie beïnvloed kan worden. Deze informatie is belangrijk voor de ontwikkeling van nieuwe medicijnen als therapie tegen artritis en andere autoimmuunziekten.

Opzet van onderzoek: Onderzocht wordt hoe de thymus output verschillende celtypen van het immuunsysteem beïnvloedt en wat het effect daarvan is op experimenteel opgewekte artritis.

Titel studie: The role of FcR g-chain ITAM independent signaling in antigen presentation

DEC nummer: 2011.II.02.046 (was 2008.II.10.087)

Rol van Fc receptor signalering in antigen presentatie

Achtergrond: Antistoftherapie is een nieuwe behandelingsmethode voor kankerpatiënten en het is derhalve belangrijk meer te weten over de werkingsmechanismen van antistoffen. Antistoffen binden aan Fc receptoren; zonder Fc receptoren werkt antistoftherapie niet in de muis. Fc receptoren (FcR) geven signalen door in de cel via een zogenaamde gamma

(g)-keten. Om technische redenen is tot nu toe niet naar het belang van g-keten gestuurde signalen gekeken. Echter, de onderzoekers hebben nu een nieuw muismodel ontwikkeld (NOTAM muis), waarin dit soort onderzoek wel mogelijk is. In deze aanvraag wordt de g-keten onafhankelijke FcR signalen en functies bestudeerd met behulp van de NOTAM muis. Doel/hypothese: Uitzoeken van de rol van Fc receptor gamma-chain signaling in antigen presentatie. Opzet van onderzoek: Uitvoeren van antigen presentatie experimenten met cellen geïsoleerd van verschillende genetisch gemodificeerde muizenstammen.

Titel studie: Determining the in vivo half life of differentially glycosylated IgA antibodies in the mouse
DEC nummer: 2011.II.02.047 (was 2010.II.10.179)

Vergelijking van in vivo halfwaardetijd van verschillende IgA 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 in het lab heeft aangetoond dat IgA antistoffen tumorcellen beter kunnen doden dan IgG. Dit moet nu eerst verder in muizen worden onderzocht, omdat de stap naar patiënten op dit moment nog te groot is. De eerste stap bestaat uit het onderzoeken van het werkingsmechanisme van IgA in een humane IgA receptor muis. Doel/hypothese: De onderzoekers denken dat IgA antistoffen sommige tumoren beter kunnen doden dan IgG antistoffen. In de mens is er een verschil in de stabiliteit van IgG en IgA antistoffen, dus daarom willen ze eerst onderzoeken hoe lang IgA in de circulatie van de muis blijft voor een optimale dosering in de toekomst. Daarnaast zullen zij controleren of de muis een immuunrespons ontwikkelt tegen de humaan IgA antistof.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers gaan verschillende type IgA antistoffen aan muizen toedienen. Na verschillende tijdstippen wordt bloed afgenomen om de concentratie van antistof in de bloed te bepalen met behulp van ELISA methode.

Titel studie: Onderzoek naar de pathogenese van colibacillose bij vleeskuikens: de betekenis van het colibacillose verhogend potentieel van de verschillende antigenen toegediend via het respiratieapparaat.
DEC nummer: 2011.II.02.048

Onderzoek naar het ontstaan van bacteriële ontstekingen van luchtzakken en vliezen bij vleeskuikens

Achtergrond: De bacterie E. coli is een van de belangrijkste ziekteverwekkers bij vleeskuikens. Vleeskuikens worden bij besmetting met deze bacterie behandeld met antibiotica. Het ontstaansmechanisme van deze ziekte dient bestudeerd te worden om andere interventies dan antibiotica toe te passen.

Doel/hypothese: Doel: Opheldering van het ontstaansmechanisme van bacteriële (E. coli) infectie

Hypothese: E. coli kan gaan woekeren in vleeskuikens nadat een virus het ademhalingsapparaat van het vleeskuiken heeft beschadigd.

Opzet van onderzoek: Tien groepen vleeskuikens worden of met levende virussen of met dode virussen of met onderdelen van bacteriën of met een amorf partikel geïnoculeerd. Daarna krijgen alle vleeskuikens de levende bacterie. Er wordt gekeken naar het verschil in ziekte tussen de groepen. Een groep met water behandeld, wordt ter controle meegenomen.

Titel studie: A pilot training: Protocol for Epicardial Catheter - based Ventricular Reconstruction
DEC nummer: 2011.II.02.049

Pilot-Training voor een Epicardiale ventriculaire reconstructie-techniek (ECVR) in schapen met een infarct

Achtergrond/leerdoel/doelgroep: Het voorgestelde project is een training betreffende een nieuwe methode om een infarct in de mens te behandelen. In de te trainen nieuwe techniek wordt in schapen de hartwand gereconstrueerd. Dit gebeurt in een gevalideerd model waarbij in de schapen voor de reconstructie een infarct wordt aangelegd. Het doel van het beschreven project is de training voor cardio-chirurgen ivm een nieuw ontwikkelde Epicardiale Ventriculaire Reconstructie-techniek. De training vindt plaats in schapen met/zonder infarct.

Opzet van de training: In de beschreven pilot zal de ECVR-procedure worden getraind op 3 niveaus. Allereerst wordt de gehele sequentie van handelingen uitgevoerd op een slachthuisschapenhart. Dit is een makkelijk te hanteren 'ex vivo' model waarin de ECVR-procedure 'droog' op kan worden geoefend. Vervolgens wordt getraind op een gezond hart in het levende dier. In deze 'in vivo' situatie wordt vooral de plaatsing en positionering van het device in het gezonde weefsel getraind. Tenslotte volgt de plaatsing van het device in een geïncarneerd hart in het levende dier. Meerwaarde is hier de training van de gehele procedure in een door het infarct aangetast weefsel. Na de pilot zal de gehele procedure worden geëvalueerd en volgt rapportage aan de DEC.

Vergadering 16 maart 2011

Titel studie: Effectiviteit van HemCon pleister, een nieuw product, na hartkatheterisatie om de bloeding vanuit de vatpunctie plek te stoppen DEC nummer: 2011.II.03.050

Achtergrond: Hartkatheterisatie wordt bij honden voor minimaal invasieve behandeling van een aangeboren hartafwijkingen regelmatig door dierenarts-cardiologen uitgevoerd. Hiervoor wordt als toegang in een bloedvat geplaatste 2-4 mm dikke katheter (introducer) gebruikt. Dit bloedvat wordt met een kleine operatie opgezocht. Na de ingreep wordt de introducer verwijderd en het bloedvat afgebonden.

Doel/hypothese: Met het gebruik van een nieuw product (HemCon pleister) zou de bloeding vanuit het bloedvat na het verwijderen van de katheter (introducer) binnen enkele minuten moeten stoppen. Daarna zou de hond wakker kunnen worden zonder enige vorm van beperking. In dit geval is geen operatie nodig om het bloedvat op te zoeken en vervolgens af te binden.

Opzet van onderzoek: Onder algehele anesthesie wordt een katheter (introducer) in een groot bloedvat in de lies geplaatst. Daarna wordt de introducer verwijderd en de punctieplek met de HemCon pleister dichtgemaakt. Er wordt gekeken naar bloedingen vanuit de punctieplek. Op de eerste dag zou het lichamelijk onderzoek van de hond om het uur plaats vinden gedurende 6 uur. Daarna wordt de hond dagelijks eenmaal onderzocht op tekenen van inwendige of uitwendige bloedingen.

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. Onbekend is 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: Studie naar toxiciteit van similar ijzer sucrose complex producten (ISS) ten opzichte van het originele product Venofer®
DEC nummer: 2011.II.03.051

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 5 ijzermedicijnen op de markt vergeleken. Hierdoor kan worden bepaald 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 4 ijzermedicijnen op de markt.

Opzet van onderzoek: Ratten zullen gedurende acht weken ijzermedicijnen, of een controle oplossing, 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: De effecten van TEVA-compounds Val2799A en Val2799B in een muizenmodel voor allergisch astma.
DEC nummer: 2011.II.03.052

Achtergrond: Bij Astma is er een chronische ontsteking en vernauwing van de luchtwegen, hierdoor is er een verhoogd aantal cellen en productie van mediators (o.a. Prostaglandine D2) 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. In deze studie worden muizen allergisch door hun overgevoeligheid voor kippenewit, waarbij de luchtwegweerstand verhoogd en de elasticiteit van de longen verlaagd is. De orale behandeling van de PGD2 synthese remmers Val2799A of Val2799B in deze dieren zou mogelijk tot verlaging van voornoemde parameters leiden.

Doel/hypothese: Mogelijk dat behandeling met Val2799A of Val2799B een verbeterde luchtwegfunctie geeft en/of de verhoogde aantallen cellen in de longen remt, waardoor geen of minder luchtwegschade op zal treden. Deze effecten zullen worden vergeleken met bestaande therapieën (dexamethason, prednisolon en Montelukast).

Opzet van onderzoek: Muizen worden eerst allergisch gemaakt voor ovalbumine (kippenewit), waardoor een lichte benauwdheid optreedt en de dieren sneller en heftiger reageren op irriterende stoffen. Vervolgens worden ze behandeld met Val2799A, Val2799B (Prostaglandine D2 synthese remmers) of al bekende geneesmiddelen (Dexamethasone, Prednisolone en Montelukast) waardoor mogelijk de door astma verslechterde luchtwegfunctie verbeterd wordt en de enorme toename van cellen naar de longen en de productie van mediators verminderd worden in de allergische muizen. De luchtwegfunctie wordt gemeten. In de longen wordt de influx van het aantal en soort cellen bepaald. Deze parameters zijn model voor humaan allergisch astma.

Titel studie: Evaluatie van HA en Spike binding aan weefsels van verschillende vogelsoorten
DEC nummer: 2011.II.03.053

Kippenpathogenen en hun gastheren

Achtergrond: IBV en Influenza zijn beide pathogenen voor pluimvee die kunnen leiden tot veel dierenleed en dus economische verliezen. Beide virussen zijn echter meer of minder specifiek voor bepaald pluimvee

Doel/hypothese: Om beter te kunnen vaststellen welke virussen welke dieren kunnen infecteren gebruiken de onderzoekers virale eiwitten en specifieke weefsels om dit in het lab te bepalen. Hiermee kunnen ze nieuwe inzichten krijgen in waarom bepaalde virussen sommige dieren wel of niet kunnen infecteren.

Opzet van onderzoek: Van verschillende pluimvee soorten wordt een dier genomen en geëuthanaseerd om van verschillende organen coupes te maken voor gebruik in het lab. Dit is maar eenmalig nodig.

Titel studie: Pilot study: In vivo tracking of therapeutical proteins and their aggregates

DEC nummer: 2011.II.03.054

Pilot studie; opzetten van een protocol om fluoriserende eiwitmedicijnen in muizen te volgen

Achtergrond: Eiwitmedicijnen 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. In dit onderzoek wordt bekeken waarom die antilichamen ontstaan. Belangrijk is dat onderzocht wordt wat er met de eiwitmedicijnen gebeurt nadat ze zijn ingespoten; naar welke organen gaan ze en hoe lang blijven ze daar? Met dit experiment willen de onderzoekers een protocol opzetten om de eiwitmedicijnen te volgen na injectie.

Doel/hypothese: Een protocol opstellen (dosis, correct fluoriserende marker, meetpunten) waarbij de onderzoekers succesvol 2 type eiwitmedicijnen kunnen volgen in een genetisch gemodificeerd muismodel.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers gebruiken 2 type eiwitmedicijnen die ze regelmatig in hun experimenten gebruiken. Elk van de medicijnen wordt fluoriserend gemaakt en in 3 verschillende dosissen in 3 verschillende muizen geïnjecteerd (1 muis per dosis). Voor injectie en op verschillende tijdstippen na injectie worden de muizen verdoofd (gas) en in een apparaat gelegd dat de fluorescentie kan detecteren. Nadat het meeste eiwitmedicijn uit hun bloed verdwenen is bepalen de onderzoekers in welke organen eventuele ophoping heeft plaatsgevonden. Het experiment wordt uitgevoerd in genetisch gemodificeerde muizen en in niet genetisch gemodificeerde muizen als referentie. Het beste protocol in deze studie wordt gebruikt voor vervolgstudies.

Titel studie: Vergelijking van intrarenale en intraveneuze toediening van beenmerg afkomstige cellen bij chronisch nierfalen

DEC nummer: 2011.II.03.055

Achtergrond: Chronische nierinsufficiëntie (onvoldoende nierwerking) is wereldwijd een groeiend probleem. Het aantal patiënten dat niervervangende behandeling (dialyse) nodig heeft neemt toe. Beenmergtherapie zou een potentiële therapie kunnen zijn. Eerder is binnen deze afdeling aangetoond dat beenmergtherapie een positief effect heeft op het functioneren van de nieren van ratten met chronische nierinsufficiëntie. Deze cellen zijn echter in de nierslagader ingespoten. Het injecteren van beenmerg in een ader zou eenvoudiger en minder belastend zijn voor de dieren en de toepassing bij patiënten een stap dichterbij brengen. Het is echter niet bekend of deze methoden even effectief zijn.

Doel/hypothese: De voorliggende studie beoogt te onderzoeken of het toedienen van beenmergcellen in een ader even effectief is als toediening via de nierslagader in het verbeteren van de nierfunctie in een diermodel met chronische nierinsufficiëntie.

Opzet van onderzoek: In een rattenmodel van chronisch nierfalen zal, na bevestiging van chronisch nierfalen, het effect van beenmerg toegediend via staartader of via de nierslagader getest worden, waarbij gekeken wordt naar het effect van dit beenmerg op de nierfunctie. Doordat de nier een complex orgaan is, is het niet mogelijk deze experimenten in vitro uit te voeren. Indien toediening van het beenmerg via de ader even effectief is als via de nierslagader zal dit in de toekomst minder belastend zijn voor dier en uiteindelijk patiënt.

Titel studie: Training medewerkers en studenten DEC nummer: 2011.II.03.056

Training van medewerkers en studenten in technieken m.b.t. nieronderzoek

Achtergrond/leerdoel/doelgroep: Voor onderzoek naar nierschade in de rat worden binnen de afdeling twee ingrepen vaak uitgevoerd. Om nierschade te induceren bij de rat wordt een nefrectomie uitgevoerd, hierbij wordt 1 nier verwijderd van de overige nier wordt nog 2/3 verwijderd. Aan het eind van de studie wordt de nierfunctie bepaald. Om deze ingrepen consequent en met herhaalbare resultaten uit te voeren moeten nieuwe medewerkers en studenten getraind worden in deze ingrepen.

Opzet van de training: Het simuleren van nierschade is niet mogelijk via een computermodel. Hiervoor is een rattenmodel nodig, om de ingrepen voor dit model met herhaalbare resultaten uit te voeren zullen nieuwe medewerkers en studenten getraind worden in deze vaardigheden.

Titel studie: Cellulair immunologische assays voor diverse zoogdiersoorten DEC nummer: 2007.II.06.152

Cellulair immunologische assays voor diverse zoogdiersoorten

Achtergrond: Het tijdig opsporen en het bestrijden van tuberculose en paratuberculose, is van belang voor zowel het rund als de mens. Ook in andere diersoorten, waaronder veel in het wild levende grote zoogdieren, met name buffels en leeuwen, is tuberculose een groot probleem, zelfs wanneer deze in gevangenschap worden gehouden. Voor het rund en andere herkauwers zijn op dit moment geen geregistreerde vaccins beschikbaar. Uitgaande van kleine hoeveelheden bloed zullen per diersoort laboratorium testen worden opgezet waarmee de ziekte kan worden vastgesteld en het ziekteverloop duidelijk wordt. De testen zijn later ook te gebruiken voor het testen van effectiviteit van vaccins

Doel/hypothese: Het opzetten, per diersoort van laboratoriumtesten waarmee tuberculose en paratuberculose kunnen worden vastgesteld.

Opzet van onderzoek: Kleine hoeveelheden bloed van gezonde, ziekteverdachte en/of zieke dieren en de daarin voorkomende cellen zijn noodzakelijk voor het uitvoeren van de testen.

Titel studie: Het effect van carvacrol behandelde dendritische cellen op de inductie van regulatoire T cellen DEC nummer: 2011.II.03.057

Carvacrol als behandeling van chronische ontstekingsziekten

Achtergrond: Chronische ontstekingsziekten als reumatische artritis, diabetes en astma zijn een ernstig probleem op zowel persoonlijk als maatschappelijk vlak. Uit eerder onderzoek is gebleken dat carvacrol, een bestandsdeel van vele oreganum soorten, kan beschermen tegen ziekte in een muismodel van reumatische artritis. Het mechanisme van deze bescherming is echter nog onduidelijk. Om een veilige therapie voor ontstekingsziekten te kunnen maken is het belangrijk het mechanisme te achterhalen.

Doel/hypothese: Behandeling van bepaalde cellen van het immuunsysteem met carvacrol kan deze cellen zo veranderen dat ze andere immuuncellen kunnen aansturen artritis te reguleren in een muismodel. Het doel is te bepalen hoe de behandelde immuuncellen veranderen en de andere cellen regulerend kunnen maken.

Opzet van onderzoek: Carvacrol behandelde immuuncellen produceren een eiwit, amphireguline, dat een regulerende werking op het immuunsysteem kan hebben. Er zal gekeken worden of carvacrol behandelde immuuncellen bescherming kunnen bieden bij astma en of dit afhankelijk is van amphireguline. Dit kan gedaan worden door immuuncellen

van muizen te gebruiken die wel of geen amphireguline kunnen maken. Deze cellen zullen behandeld worden met carvacrol en worden ingespoten in andere muizen. In deze muizen zal vervolgens astma geïnduceerd worden. De onderzoekers verwachten dat de cellen die geen amphireguline kunnen maken geen bescherming kunnen bieden bij astma en dat de cellen die wel amphireguline kunnen maken dit wel kunnen.

Titel studie: Invloed van mechanische belasting op variabiliteit van repolarisatie en aritmogeniteit in de hond met chronische AV-blok (CAVB)

DEC nummer: 2008.II.05.046

Achtergrond: In de westerse wereld overlijden jaarlijks honderdduizenden mensen aan een plotse hartstilstand door een hartritmestoornis. In patiëntenpopulaties en in door de onderzoekers gebruikte diersystemen is aangetoond, dat kleine variaties in de tijd die het hart nodig heeft om zich elektrisch te herstellen van een hartslag (repolarisatieduur), een voorbode kunnen zijn van dergelijke levensbedreigende kamerritmestoornissen. Deze studie is gericht op de relatie met mechanische variaties in vulling van het hart. Inzicht in het mechanisme maakt het in de toekomst makkelijker om de parameter te gebruiken om mensen met een verhoogd risico op dergelijke ritmestoornissen te identificeren.

Doel/hypothese: De hypothese is dat de voorspellende waarde van BVR voor ritmestoornissen in de hond met compleet AV-blok bepaald wordt door slag-op-slag variaties in vulling ten gevolge van de slag-op-slag variaties in PQ-interval en mechanische ventilatie.

Opzet van onderzoek: In honden wordt onder anesthesie de elektrische verbinding tussen de boezems en de kamers van het hart verbroken. Dit veroorzaakt een traag hartritme, waaraan het hart zich in de loop van een aantal weken aanpast. Deze aanpassingen maken het hart echter gevoeliger voor hartritmestoornissen. Onder anesthesie worden metingen gedaan en wordt geprobeerd ritmestoornissen op te wekken. De invloed van (mechanische) vullingsvariatie op slag-op-slag variatie van repolarisatieduur (elektrisch) wordt onderzocht; ook zal blokkade van de mechano-elektrische feedback tijdens vullingsvariatie (d.m.v. het medicijn streptomycine) worden onderzocht.

Titel studie: Invloed van cholinerge processen op ontstekingsactiviteit, weefselschade en -herstel

DEC nummer: 2011.II.03.058

Effecten van Nervus Vagus Activiteit op ontstaan van aderverkalking en op weefselschade en -herstel na een (hart-)infarct
Achtergrond: Aderverkalking wordt gereguleerd door ontstekingsactiviteit en vormt de basis voor de meeste hart- en vaatziekten, de grootste doodsoorzaak in de westerse wereld. Elektrische stimulatie van de vagus zenuw heeft een sterk remmende invloed op dat proces. Ook weefselschade en -herstel na een hartaanval zijn sterk afhankelijk van deze processen. Het is van groot belang om verder inzicht te verwerven in de achtergronden van dit systeem.

Doel/hypothese: Doel: Het opzetten van een onderzoeksmodel voor langdurige elektrische vagus zenuwstimulatie in de muis. Daarnaast het verkrijgen van meer inzicht in de manier waarop vagus-activiteit remmend effect heeft op ontstekingsprocessen en aderverkalking en onderzoeken hoe groot dat effect is. Hypothese: Vagale stimulatie vermindert ontstekingsactiviteit en gerelateerde aandoeningen w.o. aderverkalking.

Opzet van onderzoek: Systemisch effect van vagale activiteit kan niet in weefsels of celkweek bestudeerd worden. Gestart wordt met 3 deelstudies: -Uittesten van duurzaamheid van implanteerbare stimulators; -Kortdurende studie bij infarctvorming met en zonder vagus stimulatie in de muis; -Acuut experiment in de rat; bestudeerd wordt hoe schade aan de slagader leidt tot vermindering van ontstekingsactiviteit. Resultaten van deze studies worden o.a. gebruikt in vervolgstudies naar effecten van langdurig herhaalde nervus vagus stimulatie m.b.v. onderhuids geïmplanteerde stimulatortjes.

Titel studie: Role of NK cells in the defence against infectious bronchitis virus
DEC nummer: 2011.II.03.059

Zijn natural killercellen betrokken bij de afweer tegen infectieus bronchitis virus?

Achtergrond: Wanneer een ziekteverwekker (in dit geval een virus) het lichaam binnenkomt, reageert het afweer systeem direct door killer cellen te activeren. Deze killercellen doden cellen die geïnfecteerd zijn met virus. 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 hebben markers gevonden die het mogelijk maken om zowel de aanwezigheid als de functie van deze killercellen in de kip te bestuderen. Met behulp van deze technieken willen ze in deze studie onderzoeken of killercellen aanwezig zijn na een infectie met het bronchitisvirus, en of deze cellen inderdaad virus geïnfecteerde cellen kunnen doden.

Doel/hypothese: De vraag is: zijn natural killercellen betrokken bij de afweer tegen infectieus bronchitis virus? De hypothese is dat deze killercellen in staat zijn om kort na infecties de kip te helpen met het opruimen van het virus.

Opzet van onderzoek: Kippen krijgen het virus handmatig toegediend en op 1, 2 en 4 dagen na het toedienen van het virus worden de dieren geëuthanaseerd, worden organen verwijderd en worden in het laboratorium de afweerreacties in de longen en het bloed bestudeerd.

Vergadering 20 april 2011

Titel studie: Increase understanding of immunopathogenesis of Insect Bite Hypersensitivity (IBH) DEC nummer: 2011.II.04.060

Identificatie van eiwitten afkomstig van insecten verantwoordelijk voor staart- en maneneczeem bij paarden

Achtergrond: Staart- en maneneczeem (SME) is wereldwijd de meest voorkomende seizoensgebonden huidallergie in paarden, veroorzaakt door beten van bepaalde insecten (knutten). SME veroorzaakt hevige jeuk, resulterend in zelfmutatie. Ongeveer 10% van de Nederlandse paarden die regelmatig buiten gehouden worden heeft last van SME. Momenteel is geen goede diagnostische test of behandeling beschikbaar, mede omdat nog onduidelijk is welke eiwitten van de knutten verantwoordelijk zijn voor de allergische reactie. Recent is een kandidaat allergeen en in dit lab geproduceerd waarvoor de onderzoekers nu willen testen of hiermee SME gediagnosticeerd kan worden (via huidpriktesten) en wat hiervoor de optimale dosis is.

Doel/hypothese: Het doel van dit onderzoek is verschillende Culicoides (knutten) stammen (compleet eiwitmengsel en individueel eiwit) vergelijken op bruikbaarheid voor diagnose van SME in paarden en het bepalen van de optimale dosis in huidtesten. De hypothese is dat lokale stammen beter werken dan commercieel verkrijgbare niet-lokale stammen en daarmee dus bestaande diagnostiek kunnen verbeteren.

Opzet van onderzoek: De paarden krijgen de volgende intracuten injecties (kleine prikjes in de huid) in een hoeveelheid van 0.1 ml en vervolgens wordt op 30 min, 4 uur en 24 uur de grootte van de zwellingen gemeten.

Titel studie: Preklinisch onderzoek naar bicarbonaat (HCO_3^-) en mucus transport in darmepitheel van de muis DEC nummer: 2011.II.04.061

Onderzoek naar bicarbonaat (HCO_3^-) en mucus transport in darmepitheel van de muis

Achtergrond: Cystic fibrosis (CF; taaislijmziekte) wordt gekenmerkt door de ophoping van taai slijm (mucus) in epitheelweefsels waardoor de afvoer van bacteriën in de longen en voedselresten in de darm belemmerd wordt. Recent onderzoek in CF muismodellen laat zien dat voor de normale uitscheiding van slijm een gelijktijdige uitscheiding van bicarbonaat (HCO_3^-) nodig is en dat de vorming van taai slijm in CF het gevolg is van een defect in de uitscheiding van bicarbonaat.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is om de bicarbonaat-taaislijm hypothese ook bij de mens te onderzoeken en recent ontwikkelde medicijnen preklinisch te testen op hun vermogen om het defecte bicarbonaat transport bij CF patiënten te herstellen en taaislijm vorming tegen te gaan. Deze nieuwe medicamenten kunnen dan in de toekomst als nieuw medicijn tegen CF worden ingezet.

Opzet van onderzoek: Voor het onderzoek aan bicarbonaat en slijm transport bij de CF patiënten zijn nieuwe technieken nodig die de onderzoekers eerst willen uittesten op epitheelweefsel van muizen. Dit vooronderzoek bij de muis zal ze in staat stellen om de meest specifieke en gevoelige techniek te selecteren voor toepassing op epitheelweefsel (darmbiopsies) van CF patiënten.

Titel studie: Assessment of myocardial viability with magnetic resonance imaging techniques DEC nummer: 2007.II.08.169

Met behulp van 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 levensvat-



Niet de knut, maar één van de vele knuttensoorten brengt bij paarden de vervelende aandoening staart- en manen-eczeem teweeg. De knut prikt het paard, laat daarbij wat speeksel achter om stolling van het bloed tegen te gaan en zuigt vervolgens bloed op. Dat speeksel kan een allergie veroorzaken. Een aantal knuttensoorten is door dit steekgedrag daarnaast ook verspreider van een aantal ziekten die veroorzaakt worden door bacteriën, parasitaire wormen en virussen. Knutten zijn onder andere verantwoordelijk voor de verspreiding van de ziekte blauwtong onder herkauwers. In augustus 2006 openbaarde deze ziekte, die normaal in warme streken voorkomt, zich bij Nederlandse schapen. Zij spelen mogelijk ook een rol bij de overbrenging van het Schmallenbergvirus dat ziekte en misvorming van jongen bij verschillende soorten vee kan veroorzaken.

baar is. MRI wordt hiervoor steeds vaker gebruikt. Wel wordt hiermee de infarctgrootte vaak overschat. De onderzoekers verwachten met Na-MRI een juiste inschatting te kunnen geven van welk deel van het hart normaal is, wat oedemateus is en welk deel geïnfarceerd is in een acuut, sub-acuut en chronisch infarctmodel.

Doel/hypothese: De onderzoekers verwachten dat ze m.b.v. ^{23}Na -MRI onderscheid kunnen maken tussen intra- en extracellulair Na en daarmee een juiste inschatting kunnen geven van de werkelijke schade van de hartspeer. D.w.z. welk deel van het hart gezond is, wat oedemateus is en welk deel geïnfarceerd is in een acuut, sub-acuut en chronisch infarctmodel.

Opzet van onderzoek: Onderzocht wordt of de genoemde inschatting van de toestand van de hartspeer kan worden verbeterd door in geïsoleerde rattenharten verschillende stadia van oedeem te induceren. Vervolgens willen de onderzoekers dit met MRI bestuderen en vergelijken met Natrium MRI waarmee zij verwachten wel onderscheid te kunnen maken 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: Therapeutische toepassingen van mesenchymale stamcel exosomen bij een hartinfarct DEC nummer: 2011.II.04.062

Hartbeschermende werking van stamcelblaasjes

Achtergrond: Verschillende experimentele en klinische studies hebben aangetoond dat stamceltransplantaties een gunstig effect hebben na een hartinfarct. Inmiddels is duidelijk geworden dat dit niet wordt veroorzaakt doordat deze stamcellen de afgestorven hartspeercellen en bloedvaten vervangen, maar dat het bepaalde blaasjes zijn die de stamcellen uitscheiden, die de genezing van een hartinfarct positief beïnvloeden. Deze blaasjes worden exosomen genoemd.

Doel/hypothese: Onderzocht wordt of het toedienen van stamcel-exosomen een gunstige werking heeft op de genezing van een hartinfarct, en daardoor resulteert in een kleiner hartinfarct en een behouden hartfunctie. Ook zal worden bekeken wat de beste dosering is en de beste toedieningsweg. Tenslotte wordt onderzocht hoe exosomen zich in het lichaam gedragen en wat de mechanismes zijn van de beschermende werking.

Opzet van onderzoek: Dit onderzoek is de laatste stap voordat exosomen in patiënten getest zullen worden. Voor dit onderzoek maken de onderzoekers daarom gebruik van varkens, die anatomisch en fysiologisch veel op mensen lijken. Bij deze varkens zal een hartinfarct worden geïnduceerd, door een van de kransslagaderen tijdelijk af te sluiten met een balloncatheter. Vervolgens worden verschillende doseringen exosomen toegediend, via verschillende wegen (via het infuus en via een catheter direct in het kransslagvat). Daarna worden infarctgrootte en hartfunctie gemeten om te bepalen wat de meest optimale behandeling is geweest.

Titel studie: Multivalente presentatie van interferon beta peptiden: aggregaten en polymere micellen DEC nummer: 2011.II.04.063

Kunnen kleine stukjes van een eiwitmedicijn een afweerreactie veroorzaken?

Achtergrond: Eiwitmedicijnen zoals interferon beta worden gebruikt bij verschillende ziekten zoals MS, kanker en diabetes. Het nadeel van deze medicijnen is dat ze een afweerreactie veroorzaken in een gedeelte van de patiënten. Deze reactie zorgt er vaak voor dat het medicijn niet meer werkt. Dit is nadelig voor de patiënt en voor de kosten van de therapie.

In deze aanvraag wordt bekeken waarom de afweerreactie ontstaat. De onderzoekers willen bepalen of kleine stukjes van een eiwitmedicijn de afweerreactie op kunnen wekken. Omdat ze weten dat klontjes van eiwitmedicijnen erg potent zijn in het opwekken van de afweerreactie, willen ze van de stukjes eiwitmedicijnen eerst klontjes maken voordat ze ze toedienen.

Doel/hypothese: Het doel van dit experiment is het bepalen of kleine stukjes van het eiwitmedicijn interferon beta een afweerreactie kunnen veroorzaken.

Opzet van onderzoek: Genetisch gemodificeerde muizen en niet genetische gemodificeerde controlemuizen worden 15 keer i.p. geïnjecteerd (5 keer per week voor 3 weken) met een oplossing bestaande uit kleine stukjes van interferon beta die geklonterd zijn. In totaal worden 10 van deze oplossingen toegediend. Het verschil tussen de oplossingen is dat er steeds een ander stukje van het interferon beta geklonterd wordt en de klontjes op verschillende manieren worden gemaakt. Bloed wordt afgenomen voor de injecties, en elke week tijdens de injecties om te testen of er een afweerreactie ontstaat in de muizen.

Titel studie: Inhibitie van cytokinen release door elektrische vagale stimulatie in de ApoE knockout 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 in deze muizen wordt getracht een verband aan te tonen tussen stimulatie van de nervus vagus en een verminderde ontwikkeling van aderverkalking.

Doel/hypothese: 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: Evaluatie van lange termijn effecten van een eenmalige intra-articulaire kniebloeding bij hemofilie A muizen DEC nummer: 2010.II.11.205

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. Onbekend is hoe de bloedstolling en ontstekingsreactie in het gewricht van hemofilie patiënten precies verlopen. Bij hemofilie A muizen wordt nu al onderzocht wat er met de bloedstolling en ontsteking gebeurt in het kniegewricht op de korte termijn. In deze aanvraag wordt bekeken of deze opzet ook bruikbaar is voor de evaluatie 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 is om in de toekomst lange termijn effecten van bloed-geïnduceerde gewrichtsschade te kunnen onderzoeken. Daarvoor moeten worden bepaald 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 21, dag 28 en dag 35 worden er dieren gedood. 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 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: Is the complement system involved in immune response against therapeutic proteins in immune tolerant animals?

DEC nummer: 2011.II.04.064

Is het complement systeem betrokken bij de afweerreactie tegen eiwitmedicijnen?

Achtergrond: Eiwitten medicijnen beslaan ongeveer 30% van de medicijnen op de markt. Veel patiënten die worden behandeld met eiwitmedicijnen hebben een afweerreactie tegen het medicijn. Deze reactie zorgt ervoor dat de medicijnen niet meer werken. Onderzoekers hebben ontdekt dat kleine klontjes in de medicijnen de afweerreactie kunnen veroorzaken. Zulke klontjes worden in theorie herkend door het complement systeem, dat een onderdeel is van het immuunsysteem. Onderzocht wordt of het complement systeem inderdaad betrokken is bij de afweerreactie tegen eiwitmedicijnen, in dit geval interferon beta medicijn.

Doel/hypothese: Het onderzoeken of het complement systeem betrokken is bij de afweerreactie tegen het eiwitmedicijn interferon beta. Dit wordt gedaan door in genetisch gemodificeerde muizen het complement systeem te inactiveren en vervolgens te behandelen met interferon beta.

Opzet van onderzoek: Genetisch gemodificeerde muizen en controlemuizen worden 4 keer geïnjecteerd met cobra toxin. Dit inactieveert het complement systeem. Tijdens dezelfde periode worden de muizen behandeld met interferon beta medicijn dat klontjes bevat. Bloed wordt afgenomen op verschillende tijdstippen om de afweerreactie tegen het medicijn te testen.

Titel studie: aritmogeniteit en signaaltransductie paden in Calcineurine over expressie muizen

DEC nummer: 2011.II.04.065 (was 2007.II.02.053)

Onderzoek naar de manier waarop verschillende onderdelen van het geleidingssysteem van het hart worden aangetast door calcineurine

Achtergrond: Ongeveer de helft van de mensen met hartproblemen overlijdt door plotse dood, veroorzaakt door een hart-ritmestoornis. In veel van deze patiënten wordt een verhoging van de aanwezigheid van het eiwit calcineurine gezien.

De muizenstam gebruikt in dit onderzoek, maakt extra calcineurine. Dit maakt het mogelijk om te onderzoeken wat het effect van calcineurine is op het geleidingssysteem, met name de eerste 4 weken na geboorte. Op verschillende tijdstippen wordt het hart nader onderzocht op de moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan de ontwikkeling van hartritmestoornissen.

Doel/hypothese: Het onderzoeken van hoe calcineurine de verschillende onderdelen van het geleidingssysteem aantast.

Opzet van onderzoek: Deze muisstam met extra calcineurine maakt het mogelijk te onderzoeken wat er allemaal gebeurt als er teveel calcineurine is. Uit eerder onderzoek is bekend dat de veranderingen in de eerste 4 weken van de muis optreden. Door op verschillende tijdstippen diverse onderzoeken te doen, kunnen de systemen hierachter worden onderzocht.

Titel studie: An efficient novel immunization method using a mouse lymphoma cell line DEC nummer: 2011.II.04.066 (was 2010.II.06.015)

Mechanismes van een nieuwe immunisatie methode

Achtergrond: Antistoftherapie is een belangrijke nieuwe behandelingsmethode voor 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 muistumorcellijn 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 worden de mechanismen achter deze sterke immunisatie uitgezocht.

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 een specifieke lymfoom cellijn essentieel zijn.

Titel studie: Reductie van Cx43 en de vorming van fibrose in een muizenmodel met drukoverbelasting in het hart.

DEC nummer: 2011.II.04.067

Het ontrafelen van het proces van bindweefselvorming 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. Bindweefselvorming, een verandering die optreedt tijdens hartfalen, speelt een belangrijke rol bij ritmestoornissen. Het proces van bindweefselvorming is echter nog niet duidelijk. Uit recent onderzoek blijkt dat de vermindering van een specifiek eiwit (Cx43) vooraf gaat aan bindweefselvorming.

Bindweefsel is een belangrijke determinant voor de gevoeligheid van ritmestoornissen. Biomarkers (eiwitten die terug te vinden zijn in het bloed) zijn mogelijk een goede weergave van bindweefsel. Deze zouden een voorspellende waarde kunnen hebben voor ritmestoornissen.

Doel/hypothese: Het doel van dit onderzoek is om de relatie tussen minder Cx43 en bindweefselvorming te ontrafelen. Dit zou meer inzicht geven in het proces van bindweefselvorming, wat belangrijk is bij gevoeligheid voor ritmestoornissen. Daarnaast wordt in dit onderzoek bepaald of biomarkers een goede weergave van het hartbindweefsel geven en of ze de gevoeligheid voor ritmestoornissen kunnen voorspellen.

Opzet van onderzoek: In dit onderzoek worden muizen gebruikt waarin een vernauwing van de aorta wordt aangebracht. Dit leidt tot hartfalen. Op 2 tijdstippen worden de muizen geëuthanaseerd en de hartjes geanalyseerd om te kijken naar ritmestoornisgevoeligheid en naar verandering van eiwitten die betrokken zijn bij bindweefselvorming tijdens het proces van hartfalen. Ook zullen muizen behandeld worden met een medicijn dat o.a. bindweefselvorming remt. In de behandelde muizen zal ook gekeken worden naar de eiwitten die mogelijk veranderd zijn.

Om bindweefselvorming in het hart te krijgen is een levend organisme nodig. Dit muizenmodel is een geaccepteerd model voor hartfalen; daarom is gekozen voor dit model.

Titel studie: Een varkensmodel voor hartfalen

DEC nummer: 2011.II.04.068

Een varkensmodel voor hartfalen

Achtergrond: Hartfalen, vaak veroorzaakt door een hartaanval, is een van de belangrijkste doodsoorzaken in de westerse wereld. Vaak is transplantatie de enige oplossing. Met behulp van stamcellen kan misschien een deel van de functie van het hart hersteld worden. Voordat stamcellen gebruikt kunnen worden in de mens moeten ze eerst getest worden in het dier. Het varkenshart is het meest in overeenstemming met dat van een mens. Het varken is dus het beste model om de stamcellen in te testen. Er is op dit moment geen goed model wat kan zorgen voor hartfalen bij varkens. Voordat de stamcellen getest kunnen worden moet er een optimaal model zijn wat voor hartfalen zorgt en wat lijkt op hartfalen bij de mens.

Doel/hypothese: Het vinden van een optimaal model voor hartfalen, zodat er een nieuwe behandeling voor hartfalen bij mensen onderzocht kan worden. Tevens moet het optimale tijdstip voor de behandeling met de stamcellen gevonden worden.

Opzet van onderzoek: Tijdens dit onderzoek wordt met behulp van echocardiografie bepaald wanneer er hartfalen ontstaat na een hartaanval en wat het juiste tijdstip is voor de behandeling met stamcellen. Als uit het vervolgonderzoek blijkt dat stamceltherapie bij hartfalen de functie van het hart verbetert, zal dit leiden tot een onderzoek bij patiënten. Uiteindelijk is het doel de sterfte aan hartfalen te verminderen.

Titel studie: Cardioscope for injection of GLP-1 Cellbeads

DEC nummer: 2011.II.04.069

Het gebruik van sleutelgatchirurgie voor injecties van Cellbeads

Achtergrond: Hartfalen vormt een belangrijk gezondheidsprobleem in de Westerse wereld. Behandeling met medicijnen, is naast harttransplantatie, is de enige optie. Met behulp van Cellbeads, dit zijn kleine kraaltjes met stamcellen erin die bouwstoffen aan het hart geven, hopen onderzoekers dat ze de functie van het hart kunnen verbeteren. Deze Cellbeads kunnen op verschillende manieren aan het hart gegeven worden. De beste optie is aan de buitenkant van de hartspier. Dit kan tot nu toe alleen met een open hart operatie. Er is nu een manier gevonden om de cellen via sleutelgatchirurgie aan een patiënt te geven.

Doel/hypothese: onderzoeken of het veilig is om Cellbeads in het hart te injecteren via sleutelgatchirurgie (met behulp van de Cardioscoop).

Opzet van onderzoek: A. Onderzoeken of injectie en inspectie middels cardioscoop haalbaar en veilig is in 2 gezonde dieren. B. Ook zullen er 4 varkens met infarct getest worden. Dit model is meer representatief voor de beoogde patiëntpopulatie. Het gebruik van varkens om dit apparaat te testen is noodzakelijk, omdat de onderzoekers op dit moment niet weten of het makkelijk is om de scoop te gebruiken en of het gebruik van de scoop nog specifieke problemen veroorzaakt. Ook weten ze nog niet of de injectie van de Cellbeads door de scoop zonder problemen verloopt.

Titel studie: The role of the exosomes in ischemia/reperfusion injury

DEC nummer: 2011.II.04.070

De rol van exosomen in de schade aan de hartspier na 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, waardoor de bloedstroom wordt hersteld (i.e. reperfusie). Deze reperfusie veroorzaakt echter ischemie/reperfusieschade. De

onderzoekers hebben gevonden dat kleine blaasjes (exosomen) geproduceerd door stamcellen de schade van het hart na openen van het vat met 40-50% kunnen reduceren. Deze exosomen worden nu zo geproduceerd dat ze ook in patiënten worden gebruikt. In dit productieproces gaan de onderzoekers middels een muismodel kijken of deze exosomen nog steeds de schade aan het hart beperken.

Doel/hypothese: De onderzoekers verwachten dat het muismodel goed laat zien of de exosomen hun werking blijven doen

Opzet van onderzoek: In dit onderzoek worden muizen die de klinische exosomen krijgen vergeleken met muizen die geen exosomen krijgen.

Titel studie: Role of leukotriene B4 (LTB4) in adverse ventricular remodeling DEC nummer: 2011.II.04.071

LTB4 blokkade als een nieuwe mogelijke manier om verlies van pompfunctie van het hart na een hartaanval te voorkomen

Achtergrond: Wanneer iemand een hartaanval krijgt, is het bloedvat dat het hart van bloed voorziet verstopt. Doordat een gedeelte van het hart niet meer samentrekt, moet de rest van het hart harder werken. Dit kan leiden tot het verlies van pompfunctie van het hart (hartfalen). Dit hartfalen is afhankelijk van bloedcellen die het hart binnengaan. Deze cellen worden aangetrokken door verschillende chemische stoffen, waaronder LTB4. Het is echter onbekend of dit metabool ook een rol speelt in ontstaan van hartfalen. Dit zal worden bekeken in deze studie en wanneer deze studie laat zien dat LTB4 inderdaad een rol speelt biedt dit een mogelijkheid om in de toekomst verlies van pompfunctie tegen te gaan.

Doel/hypothese: Laten zien dat LTB4 belangrijk is in het voorkomen van hartfalen na een hartaanval

Opzet van onderzoek: Om dit goed te kunnen onderzoeken worden muizen gebruikt die behandeld worden zodat ze dit metabool niet kunnen produceren of om de werking van het eiwit te blokkeren. Dit kan niet op een andere manier worden gedaan, omdat de schade na het hart zo getrouw mogelijk moet worden nagebootst om te kunnen zeggen of LTB4 een rol speelt.

Wanneer LTB4 erg belangrijk is voor deze schade kan de therapie mogelijk ook in de mens worden toegepast.

Titel studie: Role of morphine antagonist Nalmefene in regulation of RSV-induced immune pathology DEC nummer: 2011.II.04.073 (was 2010.II.09.166)

De rol van morfinereceptor-blokkade in het reguleren van immuun pathologie 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 morfine-receptoren 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) Nalmefene 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 morfinereceptor-blokade bestuderen. In dit onderzoek wordt bij muizen het effect Nalmefene versus de niet actieve vloeistof PBS vergeleken. 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: Feasibility and efficacy study of bioactive scaffold materials for in situ tissue engineering of aortic heart valves DEC nummer: 2011.II.04.074

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 wat noodzakelijk is voor goed klepweefsel. Als het klepweefsel sterk genoeg is zal de mal worden afgebroken

Opzet van onderzoek: Samen met de TU/e wordt er een mal ontwikkeld die kan functioneren als een klep, cellen kan binden en kan degraderen. In de voorgaande studie is onderzocht of de mal wordt afgestoten en in de volgende studie wordt onderzocht of de mal specifieke cellen kan binden. Later in het onderzoek wordt de klep geïmplanterd in kleine en grote dieren (rat/schaap) om zo de functie van de nieuwe klep te kunnen beoordelen. De functie wordt beoordeeld met echoscopie. De studie start met een beperkt aantal dieren. Voor de vertaling van laboratorium onderzoek naar de kliniek is het nodig om de klep in de dieren te testen, zodat de klep geoptimaliseerd wordt voordat deze in mensen wordt geïmplanterd.

Titel studie: Effect of Keratinocyte growth factor on autoreactive T DEC nummer: 2011.II.04.075

Beïnvloeding van het immuunsysteem bij ontstekingsziekten

Achtergrond: Het immuunsysteem moet gevaarlijke, lichaamsvreemde elementen uitschakelen (immunitet), terwijl het onderdelen van het eigen lichaam ongemoeid moet laten (tolerantie). Verlies van tolerantie is cruciaal voor de ontwikkeling van verschillende autoimmuunziekten. De precieze werkingsmechanismen die voorkomen dat autoimmuunziekten onder normale omstandigheden ontstaan, zijn nog vrijwel onbekend.

Doel/hypothese: Door gebruik te maken van een experimenteel diermodel voor artritis (in muizen), willen de onderzoekers ophelderen hoe de balans tussen immunitet en tolerantie beïnvloedt kan worden. Deze informatie is belangrijk voor de ontwikkeling van nieuwe medicijnen als therapie tegen artritis en andere autoimmuunziekten.

Opzet van onderzoek: Bekeken wordt hoe de thymus output verschillende celtypen van het immuunsysteem beïnvloedt en wat het effect daarvan is op experimenteel opgewekte artritis.

Titel studie: Suppressieve capaciteit van HSP70-specifieke T cellen DEC nummer: 2011.II.04.076

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.

Opzet van onderzoek: Onderzocht wordt of 1. afweercellen die deze zelfHSP-eiwitten herkennen in de muis aanwezig zijn, 2. wat hun aantal en kenmerken zijn en 3. of hun aantal in vivo gemoduleerd kan worden.

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).

Vergadering 18 mei 2011

Titel studie: ZmpC as virulence factor in *S. pneumoniae* invasive disease
DEC nummer: 2011.II.05.078

Interactie tussen pneumokokken bacteriën in muizen tijdens infectie

Achtergrond: Enkele jaren geleden is ontdekt dat bacteriën eiwitten uitscheiden, waarmee zij de afweersysteem van de gastheer kunnen remmen. Hierdoor zijn deze bacteriën in staat zich te vermenigvuldigen en te verspreiden. Kennis over en 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. Omdat pneumokokken nog altijd voor een grote ziektelast zorgen bij kinderen en ouderen gaan de onderzoekers kijken of een bepaald eiwit van deze bacterie een rol speelt bij infectie en kolonisatie in de muis.

Doel/hypothese: Het begrijpen van het mechanisme die de bacterie gebruikt om een infectie te veroorzaken.

Opzet van onderzoek: Omdat een dringende behoefte bestaat aan onderzoek in levende wezens, is een ziekte model in de muis ontwikkeld dat gedurende dit experiment wordt gebruikt. Hierbij krijgen de muizen de gewone bacterie toegediend of één waarvan het afweer remmende gen is uitgeschakeld. Vervolgens wordt gekeken naar de lokale ophoping van ontstekingscellen en de groei van bacteriën in de organen van de muis. Dit verschaft inzicht in de bijdrage van het afweerremmende eiwit in het ziekteproces van bacteriële infectieziekten in levende wezens.

Titel studie: CTGF signaling dynamics in renal injury by making use of CTGF-‘Knock Out’ mice
DEC nummer: 2011.II.05.079

Onderzoek naar de invloed van Bindweefsel Groeifactor (genaamd CTGF) op de ontwikkeling van nier-verlittekening in muizen met chronische nierschade

Achtergrond: Langdurige nierziekten leiden bijna altijd tot nierverlittekening. Nierlittekens zorgen ervoor dat de nier zijn functie niet goed of zelfs niet meer kan uitvoeren, wat op den duur voor patiënten zal leiden tot afhankelijkheid van niervervangende therapie zoals dialyse, niertransplantatie. Onder invloed van een subset aan signaalstoffen die vrijkomen bij nierschade gaan gespecialiseerde celtypen (fibroblasten) in de nieren litteken weefsel produceren. Een zeer centraal regulerende signaalstof hierbij lijkt Bindweefsel Groeifactor (CTGF) te zijn en is hiermee dan wellicht ook een aantrekkelijk doelwit voor eventuele therapieën gericht op het voorkomen van nierlittekens.

Doel/hypothese: In de afwezigheid van de groeifactor CTGF kunnen nierlittekens niet of nauwelijks meer ontstaan.

Opzet van onderzoek: Om de rol van CTGF in nierziekten te onderzoeken maken de onderzoekers gebruik van muizen die niet meer in staat zijn CTGF te maken (zij kunnen er voor zorgen dat op een gewenst moment de muizen het stukje DNA verliezen dat verantwoordelijk is voor de productie van het CTGF eiwit). Met behulp van enkele nierziekte modellen wordt bekeken of de CTGF deficiënte muizen minder littekens op hun nieren krijgen t.o.v. van normale muizen.

Titel studie: MicroRNAs and gene expression profiling in endothelial cells in Acute Myocardial infarcted mice heart
DEC nummer: 2011.II.05.080

MicroRNAs profilering in endotheliale cellen in muizen met een hartinfarct

Achtergrond: Hartinfarct is een belangrijke oorzaak van invaliditeit en sterfte wereldwijd.

Het is belangrijk nieuwe innovatieve therapieën te ontwikkelen. Na een hartinfarct probeert het lichaam de schade te beperken door de vorming van nieuwe bloedvaten, maar helaas is dit niet genoeg. Recente studies hebben aangetoond dat

microRNA's, kleine RNA-moleculen, een belangrijke rol spelen tijdens dit proces. In deze studie willen de onderzoekers endotheliale cellen van muizen isoleren na een hartinfarct om te bepalen welke microRNA's een belangrijke rol spelen in deze cellen. Door deze studie zal waardevolle informatie gegeven worden waarmee men mogelijk nieuwe microRNA therapieën kan initiëren.

Doel/hypothese: miRNA expressie in endotheel cellen spelen een belangrijke rol in de vorming van nieuwe bloedvaten na een myocard-infarct. Met deze studie willen de onderzoekers deze miRNAs in kaart brengen die na een myocard infarct tot expressie komen zodat zij vervolgstudies kunnen starten.

Opzet van onderzoek: In deze studie worden de veranderingen in de expressie van microRNA die specifiek in de endotheelcellen aanwezig zijn, bestudeerd. Endotheliale cellen zullen worden geïsoleerd, RNA zal worden geïsoleerd en verder geanalyseerd worden met een microRNA microarray, een techniek om veranderingen in microRNA aantal en aanwezigheid te bestuderen. Hiermee denken de onderzoekers nieuwe doelen te vinden die zij kunnen gebruiken om uiteindelijk vaatvorming in het hart te verbeteren.

Titel studie: The function of MicroRNA-132 in angiogenesis after hindlimb ischemia

DEC nummer: 2011.II.05.081

De functie van microRNA-X in vorming van nieuwe bloedvaten

Achtergrond: Na een hartinfarct probeert het lichaam de schade zo veel mogelijk te beperken door herstel van beschadigd weefsel, met inbegrip van een verhoogde vorming van nieuwe bloedvaten. Verschillende strategieën zijn geprobeerd om bloedvatvorming te verbeteren na een myocardinfarct. Experimenten tonen aan dat microRNA-X tot 5 keer verhoogd is als de bloedtoevoer is gestopt.

Doel/hypothese: MicroRNA-X speelt een rol in de bloedvatvorming, een proces om nieuwe vaten te vormen. Toename van microRNA-X aantal was in staat om nieuwe bloedvatvorming te bevorderen, terwijl muizen zonder dit microRNA-X, defecten lieten zien in dit proces.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers hebben de beschikking over microRNA-X knockout-muizen die geen microRNA-X-gen in hun genoom hebben. Zij onderzoeken de functie van de microRNA door het vergelijken van de doorbloeding van de wild-type en knock-out muizen na achterpoot arterie occlusie.

Titel studie: Evaluatie van monocyt polarisatie na een eenmalige intra-articulaire kniebloeding bij hemofilie A muizen

DEC nummer: 2011.II.05.082

Evaluatie of een kniebloeding bij een hemofilie muis leidt tot ongunstige veranderingen in de cel welke normaal verantwoordelijk is voor het efficiënt opruimen van bloed en ijzer

Achtergrond: Hemofilie A en B zijn erfelijke stollingsziekten veroorzaakt door een tekort aan een bloedstollingsfactor. Bij hemofiliepatiënten stolt het bloed hierdoor slecht. Bloedingen treden spontaan en na trauma op in voornamelijk de gewrichten. Het is bekend dat bloed en ijzer afkomstig uit bloed gewrichtsontsteking en blijvende gewrichtsschade veroorzaken. In het menselijk lichaam is normaal een bepaalde cel, de monocyt/macrofaag, verantwoordelijk voor het opruimen van bloed en ijzer. Recent is duidelijk geworden uit laboratoriumonderzoek dat deze monocyt/macrofaag kan uitgroeien in een subtype dat niet goed in staat is om bloed en ijzer op te ruimen.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is om te onderzoeken of een kniebloeding bij haemofilie A muizen de monocyt/macrofaag doet uitgroeien naar een subtype welke niet goed in staat is om bloed en ijzer op te ruimen en zo bijdraagt aan het ontstaan van gewrichtsontsteking en gewrichtsschade.

Opzet van onderzoek: Om dit te kunnen onderzoeken willen de onderzoekers op dag 1 in de rechterknie een bloeding opwekken middels een naaldenprik. De naaldenprik zal plaatsvinden onder complete verdoving en met pijnstilling. Op dag 2, dag 3 en dag 8 worden er muizen gedood. Bloed en gewrichtsvloeistof van de knieën wordt onderzocht voor de aanwezigheid van het ongunstige subtype monocyt/macrofaga. De onderzoekers gebruiken hemofilie A muizen, omdat deze lijken op hemofilie A patiënten. En vanwege het feit dat laboratoriumonderzoeken geen goed beeld geven van de werkelijke situatie en het onderzoek voor hemofilie patiënten zelf te belastend en te gevaarlijk is.

Titel studie: Role of exosomal RNA in exosome-mediated endothelial repair and angiogenesis DEC nummer: 2011.II.05.083

Stimulatie van vaattherstel en -vorming door exosomen

Achtergrond: Bij schade aan het vaatendotheel is reparatie en eventueel nieuwe bloedvaten nodig. In kweekmodellen is bewezen dat endotheelcellen exosomen uitscheiden. Dit zijn hele kleine blaasjes met groeifactoren en vele andere signalen. Ze kunnen de migratie van endotheel cellen bevorderen en hiermee de ingroei van nieuwe vaatjes. Een van de verantwoordelijke factoren in deze exosomen is microRNA-214. Door exosomen uit cellen met meer of minder microRNA-214 te vergelijken met exosomen uit cellen met een normaal microRNA-214 niveau willen de onderzoekers nu onderzoeken of ook in een in vivo model voor angiogenese (vorming van nieuwe bloedvaten) exosomen met deze microRNA bloedvatvorming kunnen stimuleren.

Doel/hypothese: De onderzoekers verwachten dat exosomen van endotheelcellen in staat zijn de migratie van endotheel cellen te verbeteren, gemedieerd door microRNA-214.

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 is te verwachten dat er meer migratie zal plaatsvinden, doch verwachten de onderzoekers dat de mate van migratie afhankelijk zal zijn van de aan- of afwezigheid van geselecteerde RNA's in deze exosomen. Twee weken na het plaatsen van de matrigel plug (met of zonder exosomen) worden de matrigel plugs verwijderd en wordt het aantal en het type gemigreerde cellen gekwantificeerd.

Titel studie: Voorstudie binnen het colibacillose project: immuunrespons bij vleeskuikens na inoculatie met verschillende antigenen toegediend via het respiratieapparaat DEC nummer: 2011.II.05.084

Invloed van aanwezigheid van bacteriën, virussen en partikels in de luchtwegen en het verband met het ontstaan van bacteriële ontstekingen van luchtzakken/vliezen bij vleeskuikens

Achtergrond: De bacterie E. coli is één van de belangrijkste ziekteverwekkers bij vleeskuikens. Vleeskuikens worden bij besmetting met deze bacterie behandeld met antibiotica. Het ontstaansmechanisme van deze ziekte dient bestudeerd te worden om het ontstaan van ziekteverschijnselen na infectie met deze bacterie tegen te kunnen gaan en om een andere aanpak dan antibioticabehandelingen te kunnen ontwikkelen, bijvoorbeeld door het aanpassen van vaccinatie technieken en het aanpakken van risicofactoren.

Doel/hypothese: Doel: Opheldering van het ontstaansmechanisme van bacteriële (E. coli) infecties.

Hypothese: E. coli kan gaan woekeren in vleeskuikens nadat het ademhalingsapparaat van het vleeskuiken is beschadigd als reactie op aanwezigheid van (vaccin)virus, bacterie of andere deeltjes.

Opzet van onderzoek: Bij 2x4 groepen vleeskuikens wordt een dood vaccinvirus, afgedode E. coli bacteriën en twee verschillende soorten partikels in de luchtwegen ingebracht (volgens 2 verschillende toedieningswijzen) en wordt gekeken of dit leidt (en in welke mate) tot de vorming van antilichamen of een lokale reactie in de luchtwegen. Een groep met water behandelde dieren wordt ter controle meegenomen. Met deze studie kan worden bepaald of, en in welke mate,

toepassing van deze stoffen een immuunrespons teweeg brengt. Deze kennis is nodig voor de uitvoering van een infectie-experiment, waarbij onderzocht zal worden of de afweerreactie in de luchtwegen het aanslaan van de bacterie *E. coli* kan bevorderen.

Titel studie: CTGF signaling dynamics in renal injury by making use of CTGF heterozygous KO mice DEC nummer: 2011.II.05.086 (was 2009.II.11.129)

Onderzoek naar de invloed van Bindweefsel Groeifactor (genaamd CTGF) op de ontwikkeling van nier-verlitteneking in muizen met chronische nierschade

Achtergrond: Langdurige nierziekten leiden bijna altijd tot nierverlitteneking. Nierlittens zorgen ervoor dat de nier zijn functie niet goed of zelfs niet meer kan uitvoeren, wat op den duur voor patiënten zal leiden tot afhankelijkheid van nier-vervangende therapie zoals dialyse of niertransplantatie. Onder invloed van een subset aan signaalstoffen die vrijkomen bij nierschade gaan gespecialiseerde celtypen (fibroblasten) in de nieren littens weefsel produceren. Een zeer centraal regulerende signaalstof hierbij lijkt Bindweefsel Groeifactor (CTGF) te zijn en is hiermee dan wellicht ook een aantrekkelijk doelwit voor eventuele therapieën gericht op het voorkomen van nierlittens.

Doel/hypothese: In verminderde aanwezigheid van de groeifactor CTGF kunnen nierlittens niet of nauwelijks meer ontstaan.

Opzet van onderzoek: Om de rol van CTGF in nierziekten te onderzoeken maken de onderzoekers gebruik van muizen die maar de helft van het CTGF aan kunnen maken ten opzichte van normale muizen. Dit komt omdat zij de helft van het DNA verantwoordelijk voor de CTGF productie missen uit hun genoom. Met behulp van enkele nierziektmodellen wordt bekeken of de CTGF deficiënte muizen minder littens op hun nieren krijgen t.o.v van normale muizen.

Titel studie: Immunogenicity of aggregated recombinant human interferon beta in immune tolerant animals with Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. DEC nummer: 2011.II.05.087

Beïnvloedt multiple sclerose de afweerreactie tegen interferon bètamedicijnen?

Achtergrond: Eiwitmedicijnen beslaan ongeveer 30% van de medicijnen op de markt. Veel patiënten die worden behandeld met eiwitmedicijnen hebben een afweerreactie tegen het medicijn. Deze reactie zorgt ervoor dat de medicijnen niet meer werken. Er wordt gedacht dat de ziekte waaraan de patiënten lijden de afweerreactie tegen de eiwitmedicijnen beïnvloedt. Dit is echter niet bewezen. Met dit experiment willen de onderzoekers bestuderen of multiple sclerose mogelijk de afweerreactie tegen interferon bètamedicijnen beïnvloedt. Hiervoor gebruiken we genetisch gemodificeerde muizen.

Doel/hypothese: Bestuderen of multiple sclerose mogelijk de afweerreactie tegen interferon bèta kan beïnvloeden. Hiervoor gebruiken we een muismodel voor multiple sclerose; experimentele auto-immuun encephalopathie (EAE).

Opzet van onderzoek: Genetisch gemodificeerde muizen en controle muizen worden 3 weken behandeld met interferon bèta. In een gedeelte van de muizen wordt EAE geïnduceerd door injectie met peptiden. De afweerreactie tegen interferon bèta in EAE en gezonde muizen wordt bepaald door op verschillende tijdstippen bloed af te nemen en te testen op antilichamen tegen interferon bèta. Door de afweerreactie te vergelijken tussen muizen met en zonder EAE kan worden bepaald of de ziekte de afweerreactie tegen interferon bèta beïnvloedt.

Titel studie: Rol van het aangeboren en adaptieve immuunsysteem in de vorming van de darmflora en darmmilieu en de ontwikkeling van enterocolitis
DEC nummer: 2011.II.05.088 (was 2010.II.04.061)

Onderzoek naar de rol van de darmflora in gezondheid van de darm

Achtergrond: Inflammatoire darmziekten (IBD) zijn serieuze chronische ontstekingen van de darm, die perioden van ontsteking en herstel kennen. Er is geen medicijn voor de ziekte. Vaak wordt bij deze patiënten alleen de ontsteking behandeld (symptoombestrijding). Hiermee gaat de ontsteking weg maar helaas krijgen een aantal patiënten ondanks de remmers toch weer een ontsteking. Bekend is dat erfelijke factoren een rol spelen. Deze erfelijke factoren (genen) zijn veelal factoren betrokken bij de gastheerbacterie interactie in de darm. Onderzoek naar deze interactie levert misschien uiteindelijk een medicijn voor de ziekte.

Doel/hypothese: In dit onderzoek wordt bekeken of lymphocyten (afweercellen) direct of via het veranderen van de darmflora de afweer van de darm kunnen beïnvloeden.

Opzet van onderzoek: Voor dit onderzoek maken de onderzoekers gebruik van zebravissen. Zebravissen hebben als voordeel dat ze klein zijn (minder darmoppervlak) en minder bacteriën in de darm hebben dan mensen. Wel zijn alle erfelijke factoren die een rol kunnen spelen bij darmontsteking aanwezig in de vis. De zebravis is dus een simpeler model om de interactie tussen de darmflora en het afweersysteem in de darm te bestuderen. In dit onderzoek wordt gebruik gemaakt van vissen die een bepaald soort afweercellen niet hebben. Deze vissen hebben ook een andere darmflora dan vissen die deze afweercellen wel hebben. Met deze vissen kan derhalve worden onderzocht of de verandering in darmflora effect heeft op de afweer van de darm.

De zebravis (*Danio rerio*) is een bekend aquariumvisje. Sinds de jaren '80 van de vorige eeuw gebruiken wetenschappers de zebravis ook veel als modelorganisme voor genetisch onderzoek aan menselijke ziektes.

De zebravis is een klein visje van drie à vijf centimeter lang. Hij dankt zijn naam aan de donkere strepen die over de lengte van zijn lichaam lopen. Oorspronkelijk komt hij voor in riviertjes en beekjes in India en omliggende landen. De zebravis leent zich heel goed voor onderzoek. Omdat hij zo klein is kan hij in een klein aquarium worden gehouden. Hierdoor is de zebravis goedkoop om te houden. Een belangrijk kenmerk van de zebravis is dat de eitjes buiten het lichaam bevrucht worden en zich daar ook ontwikkelen tot embryo's. Die ontwikkeling gaat razendsnel: al na 24 uur zijn de belangrijkste organen gevormd en na drie dagen komen de jonge visjes, die er nog als embryo's uitzien, al uit het ei. Die embryo's zijn klein en, heel belangrijk, doorzichtig. Hierdoor kunnen ze makkelijk bekeken worden onder de microscoop, terwijl ze in een klein schaalpje rondzwemmen. Zo kan de onderzoeker volgen wanneer een ziekte ontstaat en hoe deze verloopt. Zebravissen planten zich al na drie maanden voort en vrouwtjes leggen 200 eieren per week. Hierdoor kan je in korte tijd veel zebravissen kweken en onderzoeken wat er in de volgende generatie gebeurt.

Nog een voordeel van de zebravis is dat het relatief gemakkelijk is om veranderingen aan te brengen in zijn DNA. Bij de zebravis wordt dat meestal gedaan met een chemische stof genaamd ethyl-nitrosourem (ENU). Deze stof veroorzaakt puntmutaties in het DNA: een nucleotide (G, A, T of C) verandert dan in een andere nucleotide. Als de mutatie in een gen zit, kan het gevolg zijn dat het gen wordt vertaald in een eiwit dat net iets is veranderd. Een van de aminozuren, de bouwstenen van het eiwit, is in dat geval veranderd. De functie van het eiwit kan dan verstoord raken. Ook kan een puntmutatie ervoor zorgen dat er ergens in het gen een stopcodon komt waardoor het eiwit korter is dan normaal en daardoor vaak (een deel van) zijn functie verliest. Sommige puntmutaties maken de zebravis ziek. Als dat effect overeenkomt met dat van een menselijke ziekte kan die gemuteerde zebravis gebruikt worden als ziektemodel.

Rechts: Een 24 uur-oude embryo van de zebravis. Foto: Hubrecht Laboratorium





Huisvesting in het dierenlaboratorium van de scholen zebravissen

Close-ups van een schol zebravissen





Zebravisjes: boven een mannetje, onder een vrouwetje

Regelmatig worden op die manier genen gevonden die betrokken lijken bij de ziekte waarvan men eerst niet wist dat ze bij de mens misschien ook met de aandoening te maken hebben. Deze genen worden kandidaatgenen genoemd. Vaak blijkt later dat deze kandidaatgenen inderdaad ook bij de mens een rol spelen bij de ziekte. Ook kan de onderzoeker nadat de zebravis gemuteerd is naar het DNA van de gemuteerde zebravis kijken. Als blijkt dat de zebravis een mutatie heeft in een gen dat (mogelijk) betrokken is bij een ziekte bij de mens, kan de onderzoeker die ene zebravis er uit pikken en daarmee verder kweken. Zo kan je het effect van een veranderd gen op de uiterlijke kenmerken van de zebravis bestuderen.

Onderzoek aan de zebravis heeft laten zien dat we veel te weten kunnen komen over het ontstaan van ziektes bij onszelf, met name over de rol die genen en genmutaties spelen. Dat wijst erop dat mensen en zebravissen sterk op elkaar lijken. Ook bij kankeronderzoek is dat gebleken. Bij zebravissen kan een bepaalde vorm van leukemie (bloedkanker) ontstaan wanneer oncogenen (genen die, wanneer ze te actief zijn, wildgroei van cellen, dus kanker, kunnen veroorzaken) niet alleen van de zebravis zelf, maar ook van de muis of de mens te actief worden. Dit wijst erop dat het mechanisme dat kanker veroorzaakt bij de zebravis overeenkomt met dat van de muis en de mens.

Het lijkt erop dat zebravissen gebruikt kunnen worden als vervanger van de mens bij het onderzoek naar ziektes. Dat is natuurlijk niet helemaal waar. Het kan bijvoorbeeld dat een mutatie in gen A bij de mens tot ziekte leidt, terwijl de zebravis met dezelfde mutatie nergens last van lijkt te hebben. Ook moeten we niet vergeten dat de zebravis geen zoogdier is. Dit maakt dat de zebravis op belangrijke punten verschilt met de mens, denk bijvoorbeeld aan de manier van ademhaling. Toch staat de zebravis dicht genoeg bij de mens om er waardevol onderzoek mee te doen. Uit genoomanalyse is bekend dat voor meer dan 90 procent van de menselijke genen in de zebravis vergelijkbare genen bestaan.

Bron: Arends T., De zebravis als model voor ziektes, Masterstudent Biomedical Sciences, Universiteit Leiden, geraadpleegd op 9 februari 2012, <http://www.natuurinformatie.nl/get?site=nnm.dossiers&view=natuurdatabase.nl&id=i005512&searchString=zebravis&q=zebravis>

Titel studie: Efficacy of Bone-Marrow Mononuclear Cell subpopulations in Hindlimb ischemia DEC nummer: 2011.II.05.089

Effect van beenmerg subpopulaties in het achterpoot ischemie model

Achtergrond: Verkalking van de grote slagaders in de benen (etagebenen) is een ernstig ziektebeeld wat in veel gevallen tot amputatie van het been zal leiden. Het gebruik van stamcellen uit het beenmerg biedt een nieuwe behandelingsoptie voor deze patiënten. Echter is het niet duidelijk welke (stam-)cellen uit het beenmerg nu precies de vaten herstellen en het lijkt erop dat twee verschillende celtypes (CD14+ en CD34+) uit het beenmerg in meer of mindere mate helpen. Bovendien blijkt dat het beenmerg van patiënten met vaatlijden ook aangedaan is door de ziekte. Hierdoor kan de behandeling van sommige patiënten in haar huidige vorm zinloos zijn en ondergaan deze mensen onnodig een beenmergpunctie

Doel/hypothese: Vaststellen welke beenmergcellen precies bijdragen aan het vaatherstel en in hoeverre deze cellen aangedaan zijn door ziekte bij patiënten.

Opzet van onderzoek: Stamcellen uit het beenmerg kunnen bijdragen aan de vorming van nieuwe vaten als de bestaande vaten door aderverkalking zijn afgesloten. Hier onderzoeken de onderzoekers beenmergstamcellen van menselijke patiënten door deze in naakte muizen (muizen zonder afweerreactie) te injecteren. De aderverkalking wordt in deze muizen nagebootst door een stuk van de bovenbeenslagader af te binden. Dit is een veel gebruikt model en de enige mogelijkheid om vaatnieuwvorming door menselijke cellen te testen. Meerdere types cellen uit het beenmerg van gezonde mensen en van patiënten zullen getest worden om te kijken welke cellen precies vaatvorming bewerkstelligen in welke mate deze cellen zijn aangedaan door ziekte.

Titel studie: Induction and functions of regulatory B cells

DEC nummer: 2011.II.05.090 (was 2010.II.04.085)

Ontwikkeling en onderzoek naar de werking van een nieuwe soort ontstekingsonderdrukkende witte bloedcellen

Achtergrond: Onder gezonde omstandigheden zorgt het afweersysteem ervoor dat bijvoorbeeld ziekteverwekkers herkend en afgevoerd worden. Het afweersysteem moet dus herkennen of iets gevaarlijk is (bijvoorbeeld 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 aanvalen. In gezonde mensen gebeurt dit niet. Verschillende witte bloedcellen spelen een belangrijke rol in het voorkomen van auto-immuunziekten.

In dit onderzoek wordt bekeken welke cellen ontstekingsonderdrukkende eigenschappen hebben en hoe zijn hun werk precies doen.

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 eerder onderzoek hebben de onderzoekers reeds een soort cel gevonden die van groot belang lijkt te zijn, in dit onderzoek bekijken zij nu vooral naar de afkomst en ontstekingsonderdrukkende mogelijkheden van deze cellen.

Opzet van onderzoek: Door beschermende cellen van diverse komaf uit een muis te isoleren en deze in te spuiten in een zieke muis, kan men zien of muizen beter gemaakt kunnen worden door cellen toe te dienen. Tevens kunnen met dit soort studies bekeken worden of het toedienen van één soort cel, het aantal beschermde cellen van een tweede belangrijk ander type beïnvloed. In wezen proberen de onderzoekers op deze manier een beschermende therapie voor auto-immuunziekten (zoals reumatische artritis) in een muis op te zetten en te onderzoeken.

Titel studie: Influence of cerebral hypoperfusion on cerebrovascular innervation in rats

DEC nummer: 2011.II.05.091

Invloed van een halsslagadervernauwing op zenuwvezels in de hersenvaten

Achtergrond: De halsslagaders voorzien de hersenen van bloed. Als een ernstige vernauwing in de halsslagader heeft geleid tot tijdelijke uitval of een beroerte, wordt aangeraden deze vaatvernauwing operatief te laten verwijderen. Na een dergelijke operatie kan echter een complicatie optreden waarbij de bloedvaten in het brein de sterke toename in bloedstroom niet kunnen reguleren. Dit kan leiden tot zo'n sterke toename in bloedstroom dat er een hersenbloeding kan optreden. De dichtheid van de zenuwen in de wand van de vaten in de hersenen spelen hierbij waarschijnlijk een belangrijke rol. Daarnaast is deze dichtheid mogelijk aangetast door de vernauwing die lang tijd heeft bestaan.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen onderzoeken of een vernauwing van de halslagader leidt tot een afname van het aantal zenuwvezels in de wand van de bloedvaten in de brein.

Opzet van onderzoek: Om te onderzoeken wat de invloed van het afklemmen is op de zenuwvoorziening in de vaten is, willen zij de halsslagader van een rat afklemmen en na enkele weken de belangrijkste vaten uit het hoofd onder de microscoop bekijken. De onderzoekers kijken dan naar de dichtheid van de zenuwvezels in de wand van deze vaten. Door de vaten van een rat met een afgeklemde halsslagader te vergelijken met de vaten een rat met een niet-afgeklemde halsslagader, willen zij de invloed van het afklemmen op de zenuwvezels onderzoeken.

Titel studie: EpoCan: De rol van erythropoietine in trombose. DEC nummer: 2011.II.05.092

Onderzoek naar de oorzaak van verhoogde bloedstolling door EPO behandeling

Achtergrond: Patiënten met kanker hebben vaak te weinig rode bloedcellen, ook wel bloedarmoede genoemd. De beste behandeling hiervoor is EPO, een medicijn dat ervoor zorgt dat nieuwe rode bloedcellen worden aangemaakt. Met deze behandeling worden jaarlijks veel levens gered. Uit onderzoek van de laatste jaren blijkt dat het toedienen van EPO bij een aantal patiënten kan leiden tot bloedstolling, waardoor de bloedvaten verstopt raken. Het is dus zeer belangrijk om beter inzicht te krijgen in deze bijwerking om bloedstolling bij EPO behandeling te voorkomen.

Doel/hypothese: Aantonen dat bloedplaatjesfunctie en bloedstolling wordt versterkt in muizen die meer EPO aanmaken dan in "normale" muizen en aantonen dat toediening van EPO de bloedplaatjesfunctie en de stolling verergert.

Opzet van onderzoek: 1. Muizen met erfelijke aanleg om meer EPO te maken worden vergeleken met muizen die een normale genetische opmaak hebben met betrekking tot bloedplaatjesaantallen, reactiviteit en de bloedstollingscapaciteit. 2. Muizen met normale genetische opmaak worden blootgesteld aan EPO en de effecten op bloedplaatjes en bloedstolling wordt vergeleken met "normale" muizen die niet zijn blootgesteld aan EPO.

Titel studie: (Pilot) trials met prototypen draagbare kunstnier DEC nummer: 2011.II.05.093 (was 2009.II.12.135)

Achtergrond: Wereldwijd zijn er ruim anderhalf miljoen patiënten waarvan de nieren hun functie geheel of bijna geheel verloren hebben. De verwachting is dat dit aantal de komende jaren nog verder zal toenemen vanwege de vergrijzing van de bevolking in met name de westerse landen en het toenemende aantal patiënten met suikerziekte, een voorname oorzaak van het falen van nieren. Deze patiënten blijven in leven door middel van dialyse, het zuiveren van het bloed met een machine. Hierbij raakt de patient ook overtollig vocht kwijt. Deze behandeling is zeer intensief, patiënten moeten 3 x per week 4 uur dialyseren in het ziekenhuis.

Doel/hypothese: De ontwikkeling van een draagbare kunstnier zodat patiënten 24 uur per dag (thuis) kunnen dialyseren. Zij zijn hiermee veel wendbaarder dan met de huidige dialysetechnieken. Er zal ook een gezondheidswinst geboekt worden.

Opzet van onderzoek: 1 tot 5x per week zal in bij een gezonde geit een paar uur per dag een draagbare kunstnier in een zadel op de rug geplaatst worden. Deze wordt aangesloten op een infuuslijn in de hals van de geit. Zo verkrijgt men een indruk van de werking van het apparaat. Indien dit goed gaat, zullen wij door een operatie van de geit een patiënt maken met nierfalen. Zo kan onderzocht worden of het apparaat ook bij een dialysepatiënt gebruikt kan worden. Vanwege de risico's die met de ontwikkeling van een medisch apparaat gepaard gaan, is het niet verantwoord dit direct op patiënten te testen. Vanwege de grootte van een geit en de toegankelijkheid van de bloedvaten is dit dier geschikt voor onze proeven.

Titel studie: RTE: Fact or Fiction - vervolg 1

DEC nummer: 2011.II.05.094

Is de levensverwachting van een Recente Thymus Emigrant anders dan de levensverwachting van een reeds gevestigde naïeve T cel?

Achtergrond: In verschillende ziekten (zoals AIDS), of na een stamceltransplantatie, 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 thymus aan de productie van T-cellen. De onderzoekers willen nu onderzoeken of een Recente Thymus Emigrant, een T-cel die pas geproduceerd is door de thymus, een net zo lange levensverwachting heeft als een T cel die al langer geleden is geproduceerd.

Doel/hypothese: Doel van deze specifieke studie is het bepalen van de levensduur van Recente Thymus Emigranten en of deze net zo lang is als de levensduur van andere naïeve T-cellen.

Opzet van onderzoek: De thymus van pups wordt getransplanteerd naar volwassen muizen, die verzwaard (gedeuteerd) water (2H₂O) krijgen toegediend. 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. Door deuteriumverrijking te meten in de muis eigen T-cellen kan de levensduur van andere naïeve T-cellen worden bepaald.

Titel studie: Prevention of hypertension in adult life through perinatal treatment with the PPAR gamma agonist pioglitazone

DEC nummer: 2011.II.05.095

Voorkomen van hoge bloeddruk in volwassen FHH ratten door perinatale behandeling met de PPAR gamma agonist pioglitazone

Achtergrond: Epidemiologische en experimentele studies wijzen op het belang van de vroege ontwikkeling voor gezondheid en ziekte in volwassenen. In ratten met erfelijke hoge bloeddruk konden wij door vroege behandeling levenslang de bloeddruk verlagen en nierschade verminderen. In de huidige proeven willen de onderzoekers onderzoeken of vroege stimulatie van PPARgamma, een lichaamseigen stof welke het metabolisme beïnvloedt, ook dit effect heeft. Deze proeven bouwen direct voort op eerdere bevindingen in onze groep.

Doel/hypothese: Perinatale behandeling met de PPAR gamma agonist pioglitazone voorkomt de ontwikkeling van hoge bloeddruk en nierschade in volwassen FHH ratten.

Opzet van onderzoek: Behandeling van zwangere en zogende ratten met erfelijke aanleg voor hoge bloeddruk en nierschade om te bepalen of hun nakomelingen hierdoor levenslang beschermd zijn. Dit onderzoek is niet uitvoerbaar bij de mens omdat het experimenteel is, een halve eeuw zou duren, mogelijk onverwachte ongunstige bijwerkingen kunnen optreden, en niet controleerbaar is. Uitvoering in vitro is ook niet mogelijk omdat het hele levensloop van bevruchting, geboorte, groei en ontwikkeling en het volwassen leven daar niet nagebootst kan worden.

Titel studie: The role of exosomes in the process of arteriogenesis

DEC nummer: 2011.II.05.096

Celblaasjes (exosomen) en hun rol in herstel van weefseldoorbloeding

Achtergrond: Aanmaak van nieuwe vaten (neovascularisatie) kan in het geval van een slagaderafsluiting zorgen voor het redden van de zuurstof- en voedingsstoffentoevoer naar het achterliggende weefsel. 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 veroor-

zaken. Uit eerder onderzoek is gebleken dat deze exosomen vol zitten met veel verschillende factoren die onder andere ontstekingsprocessen kunnen onderdrukken. Ontsteking is een belangrijk proces in neovascularisatie. In dit onderzoek willen de onderzoekers de effecten van deze exosomen onderzoeken in een diersysteem voor neovascularisatie.

Doel/hypothese: Het doel is het onderzoeken van de effecten van exosomen toediening op vaatgroei 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 geremde neovascularisatie en verminderde 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 verandert na het injecteren van exosomen ten opzichte van de placebo groep die een controle vloeistof geïnjecteerd krijgt. Het weefsel zal na de behandeling onderzocht worden op factoren die betrokken zijn bij neovascularisatie.

Titel studie: Effect of Fatty Acid 12S-HHT in acute, cisplatin-induced kidney failure

DEC nummer: 2011.II.05.097

Het beschermende effect van vetzuren op het ontstaan van chemotherapie geïnduceerde acute nierschade

Achtergrond: Acute nierschade is wereldwijd een groeiend probleem. Acute nierschade wordt onder andere veroorzaakt door chemotherapie en tal van andere toxische stoffen. Het is daarom van groot belang om nieuwe methoden te ontwikkelen om het ontstaan van acute nierschade te verminderen of voorkomen. Uit dierstudies is gebleken dat de vetzuren die men gebruikt, kankercellen kunnen beschermen tegen celdood door chemotherapie. Ook is gebleken dat dit een breed effect is op verschillende typen kankercellen en tegen verschillende vormen van chemotherapie.

Doel/hypothese: De onderzoekers denken dat de beschermende werking van de vetzuren niet beperkt is tot kankercellen, maar dat de vetzuren ook andere weefsels kunnen beschermen tegen schadelijke stoffen. Deze beschermende werking beogen zij te onderzoeken in de nier in deze aanvraag.

Opzet van onderzoek: In een rattenmodel van chemotherapie geïnduceerd acuut nierfalen zal, na bevestiging van acuut nierfalen, het effect van het vetzuur getest worden waarbij gekeken wordt naar het effect op de nierfunctie en de daarvoor veroorzaakte schade in de nier. Doordat de nier een complex orgaan is, is het niet mogelijk deze experimenten in vitro uit te voeren.

Titel studie: Role of TGF-beta signaling in reverse left ventricular remodelling after relief of pressure overload

DEC nummer: 2011.II.05.098

De rol van TGF-beta in de hypertrofie hart

Achtergrond: Gedurende hartfalen treedt er een structurele verandering plaats op cellulair niveau. Hierbij worden hartspiercellen groter waardoor dit leidt tot verslechtering van hartfunctie en verstijving van het hart door fibrose.

Eerder onderzoek heeft uitgewezen dat TGF-beta mede verantwoordelijk is voor deze groei, doordat herstel van het aantal hartspiercellen door cardiac progenitor cells (cpc) wordt geremd. Dit wordt nagebootst door het hart aan verhoogd werkdruk bloot te stellen, vervolgens deze werkdruk weg te halen en het hart te laten helen kunnen we nu een kijkje nemen naar TGF-beta activiteit, cpc activatie en het eventuele effect op hartfunctie.

Doel/hypothese: Dit onderzoek heeft als doel om de mechanismen achter het herstel van de mal-adaptive structurele groei van hartspiercellen gedurende hartfalen in kaart te brengen. We verwachten dat het weghalen van de verhoogde werkdruk zal leiden tot remming van TGF-beta en heractivatie van cpc's in het hart.

Opzet van onderzoek: Voor dit onderzoek gebruiken de onderzoekers muizen waarbij zij hartfalen nabootsen door de werkdruk op het hart te verhogen. Daarna wordt deze verhoogde werkdruk weggehaald en kunnen we het hart bestuderen gedurende de helingsfase. Helaas is er vooralsnog geen goed alternatief, omdat cellen in celweek niet de situatie kunnen nabootsen die betrouwbare informatie geven over de reactie van het hart op verhoogde werkdruk.

Titel studie: Screenen van genen betrokken bij de antilichaamrespons tegen therapeutisch interferon beta DEC nummer: 2011.II.06.099

Welke genen zijn betrokken bij de afweerreactie tegen interferon bètamedicijnen

Achtergrond: Interferon bètamedicijnen worden gebruikt bij de behandeling van MS. Bij een groot gedeelte van de patiënten ontwikkelt zich na verloop van tijd een afweerreactie tegen het medicijn. Deze reactie neutraliseert de werking van het medicijn en veroorzaakt andere bijwerkingen. Met de huidige studie willen de onderzoekers bepalen welke genen betrokken zijn bij de afweerreactie tegen interferon bètamedicijnen. Door deze genen te identificeren en te kijken of ze de afweerreactie voorspellen, kunnen zij mogelijk een test ontwikkelen om te bepalen welke patiënten een afweerreactie tegen interferon bètamedicijnen ontwikkelen.

Doel/hypothese: Bepalen welke genen betrokken zijn bij de afweerreactie tegen interferon bètamedicijnen.

Opzet van onderzoek: Dit onderzoek wordt in muizen uitgevoerd omdat de ziekte, die de patiënten hebben en de behandeling die ze daartegen krijgen, de genen beïnvloedt. Dit interfereert met het bestuderen van de genen die betrokken zijn bij de afweerreactie tegen interferon bètamedicijnen. Genetisch gemodificeerde muizen en controlemuizen worden ~2 of 5 keer geïnjecteerd met interferon beta (i.p. 5 ug interferon beta per injectie). Na injectie worden de dieren gedood en bloed geanalyseerd op de activiteit van de genen door zogenoemde microarray. Controlemuizen worden meegenomen om te bevestigen dat bij deze behandelingen een afweerreactie plaatsvindt.

Titel studie: The effect of prebiotics on chronic asthma in mice DEC nummer: 2011.II.06.100

Het effect van prebiotica op de door ovalbumine (OVA) geïnduceerde chronisch astma muismodel

Achtergrond: Astma is een chronische ontstekingsziekte van de luchtwegen, die gekarakteriseerd wordt door veranderingen in het longweefsel. Patiënten met astma worden behandeld met corticosteroiden die zelf ook ernstige bijeffecten kunnen hebben. Prebiotica zijn oligosacchariden die een stimulerend effect hebben op de darmflora. Studies hebben aangetoond dat het effect van prebiotica op de darmmicrobiota een goede natieallergische reactie geeft.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is het bestuderen van de mogelijke preventieve en/of genezende effecten van prebiotica op het ontwikkelen van chronische astma. Om zo dicht mogelijk de situatie in astmapatiënten na te bootsen, maken de onderzoekers in deze studie gebruik van een chronisch astma muismodel.

Opzet van onderzoek: In deze studie wordt er gebruik gemaakt van een chronisch astmamodel waarin muizen gesensitiseerd en gechallengeed worden met OVA. Gedurende de challenge fase en direct na het spenen worden de dieren behandeld met prebiotica en/of corticosteroiden; De laatste als positieve controle voor de behandeling. De effecten van prebiotica zullen bepaald worden aan de hand van verschillende parameters. Na de eerste week challenge zal er gekeken worden of er al effecten optreden door de behandeling van GOS/FOS/AOS. Door gebrek aan kennis over chronische astma, zijn er op dit moment geen andere alternatieven of modellen die dit muismodel kunnen vervangen.

Titel studie: Effects of Toll- like receptor 2 and 4 activation in equine PBMCs

DEC nummer: 2011.II.06.101

Het effect van TLR2 en TLR4 activatie in witte bloedcellen van het paard

Achtergrond: Het belang van Toll Like Receptors (TLR's) bij ontstekingsprocessen is duidelijk aangetoond in de mens en in proefdieren. Bij het paard is hier vooralsnog weinig over bekend, terwijl soortgelijke ontstekingsprocessen erg relevant zijn in de paardenpraktijk.

Doel/hypothese: Aanwezigheid van TLR's in witte bloedcellen en effecten van het activeren van deze receptoren onderzoeken in het paard: Het doel is om te bekijken of TLR2 activatie een geïnduceerde ontstekingsreactie vermindert(=ingang voor nieuwe therapie bij ontstekingen in het paard).

Opzet van onderzoek: Omdat er geen cellijnen beschikbaar zijn voor het paard, is er hier gekozen voor isolatie van ontstekingscellen uit bloed van het paard. Dit is een valide methode die relatief weinig invasief is (alleen bloedafname nodig). Met deze cellen kan er een goed beeld verkregen worden van de effecten van de stoffen die onderzocht worden.

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 onze 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 de mechanisme van activatie van deze cellen door vrije lichte ketens te onderzoeken. Hierbij wordt met name de interactie met de receptor, signaaltransductie en mediator vrijzetting bestudeerd.

Vergadering 15 juni 2011

Titel studie: Wat is het effect van carbohydraten en/of TLR-liganden op de Th-1 gemedieerde vaccinatie respons
DEC nummer: 2011.II.06.102 (was 2007.II.08.186)

Het belang van voeding en voedingsinterventies in het verbeteren van vaccinatie responsen

Achtergrond: Dat goede voeding kan bijdragen aan een verbeterde weerstand is bekend. Welke interactie tussen specifieke voedingscomponenten en de werking van het immuunsysteem hierbij een grote rol spelen is veel minder bekend. Vooral de bacteriële samenstelling in de darm heeft een enorme invloed op de regulatie van een gepaste immuun respons. Bij bijvoorbeeld zuigelingen is er sprake van een immuunsysteem in ontwikkeling en is de voedingsinname aan grote veranderingen onderhevig (de onderzoekers gaan bijvoorbeeld van melk (liefst moedermelk) naar vastere voeding). Men weet bijvoorbeeld dat specifieke prebiotische voedingsvezels zowel de bacteriële samenstelling in de darm beïnvloeden, als ook het immuun systeem in positieve zin kunnen ondersteunen. Wat echter de specifieke relatie is tussen de voeding en de immuun response is onderdeel van dit onderzoek. Resultaten verkregen uit dit onderzoek, waarin onderzocht wordt hoe voeding de vaccinatie respons kunnen verbeteren, zijn onderdeel van het onderzoek naar verbeterde klinische voeding en babyvoeding.

Doel/hypothese: Dit project stelt als hypothese dat de ontwikkeling van het immuun systeem beïnvloedt wordt door vezels en vetten gedurende de verschillende fases van een vaccin respons. Het doel is om deze functionele verandering beter in kaart te brengen, en de individuele voedingscomponenten beter op elkaar af te stemmen. Waardoor uiteindelijk met aangepaste voeding een grotere weerstand opgebouwd kan worden tegen infecties.

Opzet van onderzoek: In een gevalideerd vaccinatie model worden verschillende voedingscomponenten als dieet verandering aan de muizen aangeboden. Hierdoor kunnen in reactie op het vaccin en het dieet de cell specifieke vaccin respons en de bacteriële darm compositie nader bestudeerd worden. Resultaten verkregen uit dit onderzoek, zullen gebruikt worden om de interactie tussen voeding en het immuun systeem beter te begrijpen.

Titel studie: Optimization of the efficacy of antigen-expressing immunostimulatory liposomes-based tumor vaccine by the addition of different adjuvants
DEC Nummer: 2011.II.06.103, was 2007.II.03.078

Het effect van verschillende adjuvantia op de effectiviteit van AnExILs als therapeutisch vaccin tegen kanker

Achtergrond: Er is veel bewijs dat de specifieke tak van het immuunsysteem in staat is tumoren te herkennen. Dit leidt echter niet tot een adequate immuunrespons die tumoren doen verdwijnen mede doordat de tumor in staat is deze specifieke afweer te onderdrukken. Therapeutische vaccinatie kan mogelijk helpen de onderdrukking van deze specifieke afweer te doorbreken. De onderzoekers hebben onlangs een nieuw vaccin platform ontwikkeld, dat gebaseerd is op de productie van DNA-gecodeerde antigenen in liposomen. In dit experiment willen zij deze zogenaamde antigeenproducerende liposomen gaan gebruiken voor tumor vaccinatie

Doel/hypothese: Het doel van dit experiment is het effect te bestuderen van verschillende adjuvantia op de anti-tumor respons na therapeutische vaccinatie met AnExILs (antigeen-producerende liposomen).

Opzet van onderzoek: Tumor-dragende muizen worden subcutaan gevaccineerd met verschillende AnExIL formuleringen, waarna de activatie van de humorale en cellulaire immuunrespons tegen de tumor in kaart wordt gebracht. Tevens wordt gekeken naar een mogelijk therapeutisch effect van het vaccin door de tumorgrootte in de tijd te meten. Gezien het feit dat de effectiviteit van een vaccin alleen getest kan worden in organismen met een actief immuunsysteem, zijn in dit geval proefdieren noodzakelijk.

Titel studie: Virale toediening van mutante plakophilin-2 varianten DEC nummer: 2011.II.06.104

Een muismodel voor Aritmogene Rechter Kamer Cardiomyopathie

Achtergrond: 1 op de 2000 mensen heeft een hartziekte genaamd Aritmogene Rechter Kamer Cardiomyopathie (ARVC), die vooral kan worden veroorzaakt door een mutatie (ongewenste verandering) in het gen dat het eiwit plakophilin-2 maakt. Dit leidt mogelijk tot veranderingen in de hartspier waardoor hartritmestoornissen kunnen ontstaan. Hierdoor kunnen patiënten plotseling sterven, of hebben ze een pacemaker nodig. Dit onderzoek is erop gericht om te onderzoeken hoe de mutaties in het plakophilin-2 gen leiden tot de ziekte en hoe deze ziekte in een vroeg stadium is te herkennen en te behandelen.

Doel/hypothese: het ontdekken van de rol van verschillende mutaties in plakophilin-2 in de ziekte ARVC.

Opzet van onderzoek: De 6 belangrijkste mutaties uit de patiëntenpopulatie van Nederland zijn nagemaakt en worden via een virus in het hart van een muis geïnjecteerd. Hierdoor wordt in de hartcellen zowel de normale als de abnormale vorm van het plakophilin-2 gemaakt. Dit bootst de situatie in patiënten na en wordt het ziekteproces in de tijd gevolgd en gekeken naar veranderingen in de hartspier en het ontstaan van hartritmestoornissen.

Titel studie: Artritisinductie door middel van proteoglycaan of G1-eiwit DEC nummer: 2011.II.06.105

Achtergrond: Reuma kan opgewekt worden door muizen te injecteren met kraakbeenextract (proteoglycaan) in combinatie met adjuvant (als gevaarsignaal om het immuunsysteem te activeren). Omdat er grote overeenkomst bestaat tussen proteoglycaan van muizen en mensen, zullen de dieren na de tweede injectie reuma ontwikkelen. Het verkrijgen van gezuiverd en geknipt proteoglycaan is echter een kostbaar, intensief en tijdrovend karwei. In een recent verschenen artikel werd gesuggereerd dat injectie met G1-eiwit (uit kraakbeen) leidt tot een vergelijkbaar ziektemodel.

Doel/hypothese: In dit experiment onderzoeken de onderzoekers of injectie met G1-eiwit + adjuvant leidt tot het ontstaan van een vergelijkbare reumatische aandoening dan wanneer proteoglycaan + adjuvant wordt ingespoten. Als dit het geval is, kunnen zij in de toekomst dit reumaverwekkende eiwit sneller en efficiënter verkrijgen.

Opzet van onderzoek: Muizen zullen tweemaal geïnjecteerd worden met proteoglycaan of G1-eiwit in combinatie met adjuvant. Hierdoor ontwikkelen de dieren reuma. De ernst en het verloop van de ziekte zal drie keer per week gemeten worden door de mate van zwelling en roodheid van de enkels, voeten en tenen van elke muis afzonderlijk te bepalen.

Titel studie: Backup for nitric oxide in chronic kidney disease by hydrogen sulfide DEC nummer: 2011.II.06.106, was 2009.II.11.121

De backup van stikstofmonoxide tijdens chronische nierfalen door waterstofsulfide

Achtergrond: Chronische nierfalen wordt geassocieerd met verminderde beschikbaarheid van stikstof monoxide (NO) dat bijzonder belangrijk is voor de bescherming van organen tegen schade. Recent is een potentiële kandidaat gevonden die het gebrek aan NO kan compenseren, namelijk het molecuul waterstofsulfide (H₂S). Studies in cardiovasculaire systeem hebben aangetoond dat H₂S inderdaad de beschermende rol van NO kan overnemen. De kennis over H₂S in nier is nog gebrekkig. In tegenstelling tot NO kan men de beschikbaarheid van H₂S in mens laten toenemen door middel van medicatie. Dit stimuleert de onderzoekers om gericht dieronderzoek te doen naar de rol van H₂S in de bescherming van de nier tijdens verlaagde NO beschikbaarheid.

Doel/hypothese: H2S functioneert als back-up voor NO. Als de back-up H2S tijdens verlaagde NO of tijdens chronische nierfalen wordt ondersteund of gestimuleerd, dan wordt de progressie van nierschade vertraagd of mogelijkterwils stopgezet.

Opzet van onderzoek: In het originele aanvraag is de studie opgebouwd uit twee onderdelen: 1) NO depletie met of zonder extra behandelingen en 2) chronische nierfalen dmv 5/6 nefrectomy. Het tweede onderdeel kan plaatsvinden alleen na overleg resultaten uit het eerste onderdeel met de proefdierdeskundige. Extra onderzoek voor het eerste onderdeel is nog nodig om het experiment sluitend te maken. In vorig dierexperiment werd NO depletie uitgevoerd in combinatie met andere medicaties. In deze vervolgaanvraag wordt de andere medicaties zonder NO depletie toegediend aan de ratten. Deze zullen licht werpen op het verrassende resultaat van vorig dieronderzoek.

Titel studie: Chronic kidney disease (CKD) in nude mice DEC nummer: 2011.II.06.107

Muis model voor chronische nierfalen

Achtergrond: Bij chronisch nierfalen (CKD) verminderd de nierfunctie geleidelijk met als eindpunt transplantatie of dialyse. Zonder nierfunctievervanging is leven onmogelijk. Onderzoek heeft uitgewezen dat het verwijderen van 5/6 van de nieren bij muizen tot verhoogde bloeddruk, ureum en overmatig eiwit afscheiding in de urine kan leiden, ook bekende symptomen bij mensen met CKD. In dit onderzoek wordt de 5/6 nephrectomie 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 het verwijderen van 5/6 van de nieren er een relevant CKD model in naakte muizen ontstaat.

Opzet van onderzoek: In het experiment wordt chronisch nierfalen geïnduceerd met nierschade en verhoogde ureum concentraties door het verwijderen van 5/6 van de nieren.

Titel studie: Modulation of the Nrf2-ARE pathway in the aorta during development of diabetes in db/db mice DEC nummer: 2011.II.06.108

Oorzaken die leiden tot schade in de vaatwand bij diabetische muizen

Achtergrond: Patiënten met diabetes hebben een duidelijk verhoogd risico op hart- en vaatziekten. De oorzaak hiervan is nog niet duidelijk maar mogelijk is de natuurlijke bescherming tegen schadelijke zuurstofradicalen verminderd bij diabetes. De onderzoekers willen dit onderzoeken in een diermodel voor diabetes type 2, de db/db muis. Deze muizen hebben nog geen diabetes wanneer ze geboren worden, maar ontwikkelen dit binnen 2 a 3 maanden. In db/db muizen van oplopende leeftijd (en dus mate van diabetes) en in niet-diabete controle muizen willen zij in de wand van de aorta kijken wat er gebeurt met het natuurlijke beschermingsmechanisme tegen zuurstofradicalen.

Doel/hypothese: De activiteit van het natuurlijke beschermingssysteem tegen zuurstofradicalen in de vaatwand wordt verminderd naar mate de muizen diabeet worden.

Opzet van onderzoek: De aorta van diabete en niet-diabete muizen van 4, 6, 8, 10, 12, 14 en 20 weken leeftijd zal na euthanasie worden uitgerepareerd en gebruikt voor verschillende analyses op DNA, RNA en eiwit niveau. De vaatwand is een complexe structuur en kan alleen in proefdieren bestudeerd worden omdat de fysiologie in levende organismen nog niet in het lab na te bootsen is.

Titel studie: Verhoogde gevoeligheid voor aritmien na druk overbelasting bij muizen met SCN5a mutatie
DEC nummer: 2007.II.02.051/v2

Effect van cyclosporine op drukoverbelasting van het hart met een mutatie

Achtergrond: Hartfalen zorgen bij mensen voor een grote kans op plotselinge dood door het optreden van ritmestoornissen in de kamers van het hart. De onderzoekers hebben een goed model voor hartfalen ontwikkeld in muizen (DEC 04.10.071). Er wordt een overdruk op het hart gecreëerd door om de transverse aorta plaatselijk een vernauwing aan te brengen van ongeveer 60%. In het muizenmodel dat zij gebruiken (met een mutatie (foutje) in het gen dat Nav1.5 maakt. Dit is een eiwit dat essentieel is in de elektrische activatie van het hart) kan men een verhoging zien van een ander eiwit, namelijk calcineurine. Dit eiwit is (mede)verantwoordelijk voor hartfalen. Met cyclosporine willen kan men calcineurine remmen.

Doel/hypothese: het onderzoeken van de rol van calcineurine in de ontwikkeling van hartfalen

Opzet van onderzoek: geopereerde dieren worden geïnjecteerd met cyclosporine om calcineurine te remmen. Na twee weken wordt het dier geanalyseerd.

Titel studie: Induction of regulatory T cells by targeting dendritic cells in steady state
DEC nummer: 2011.II.06.109, was 2011.II.03.057

Bestuderen van nieuwe therapie voor artritis, specifiek gericht op cellen van het immuunsysteem

Achtergrond: Artritis is een chronische ontstekingsziekte. Bepaalde 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. Om een veilige therapie voor ontstekingsziekten als artritis te kunnen maken is het belangrijk het mechanisme te achterhalen.

Doel/hypothese: Met een gerichte therapie tegen bepaalde cellen van het immuunsysteem kan artritis onderdrukt worden. Het doel is om te bepalen wat deze cellen met andere cellen van het immuunsysteem doen en hoe onderdrukking van ziekte precies werkt.

Opzet van onderzoek: Muizen zullen behandeld worden met een antilichaam gericht tegen bepaalde immuuncellen. Het is bekend dat deze cellen bepaalde andere cellen kunnen veranderen. De onderzoekers zullen bekijken hoe deze laatste cellen veranderd zijn na behandeling en of deze cellen verantwoordelijk zijn voor onderdrukking van artritis. Verder zullen zij bestuderen of de cellen waartegen de therapie gericht is wel echt essentieel zijn en of er niet wellicht een andere celsoort ook een rol speelt.

Titel studie: Optimizing DNFB induced hypersensitivity model and testing F991 analogues
DEC nummer: 2011.II.06.110 (was 2010.II.11.193)

Optimalisatie van het 1-Fluoro-2,4-dinitrobenzene (DNFB) geïnduceerde contact overgevoeligheidsmodel

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. Dit moet getest worden middels een muismodel. Dit muismodel moet geoptimaliseerd worden voor een goede effectiviteitsbepaling.

Opzet van onderzoek: Muizen worden gevoelig gemaakt voor een allergeen door de huid van de muizen twee maal bloot te stellen aan het allergeen. Vervolgens wordt na toediening van hetzelfde allergeen op het oor gekeken of er een allergische respons (oedeem) ontstaat. Dit is een maat voor overgevoeligheid. Indien de onderzoekers een goede zwelling kunnen meten, wordt in vervolggelaxperimenten na het inspuiten van de antagonist gekeken of er een remming van de overgevoeligheidsreactie is voor het allergeen. Door te kijken naar het verschil in gevoeligheid wordt bepaald of nieuwe (toedieningsvormen van) antagonisten een verbetering zijn ten opzichte van het huidige type antagonist.

Titel studie: Een Influenza vaccinatie challenge studie met BLP-HA DEC nummer: 2011.II.06.111 (was 2010.II.05.095)

Bescherming tegen influenza, m.n. tegen de Mexicaanse griep, door middel van vaccinatie met een viraal eiwit dat is gekoppeld aan een nieuw, van bacterie afgeleid adjuvans

Achtergrond: Eiwitvaccins moeten worden toegediend in combinatie met een middel (adjuvans) dat het immuunsysteem activeert. Een van de in ontwikkeling zijnde adjuvantia is gebaseerd op de melkzuurbacterie. De door opkoken in zuur verkregen bacteriehulsjes blijken adjuverend te werken, ook wanneer ze met het vaccineiwit in de mond-/neusholte worden toegediend. Dat laatste is heel aantrekkelijk door de vele voordelen t.o.v. vaccinatie door injectie. Denk aan ent-reacties en prikincidenten en de afnemende acceptatie van injecties bij het publiek. Voor intranasale vaccinatie is bovendien geen dokter nodig (kostenreductie), wat ook (massa)vaccinaties in onderontwikkelde landen enorm zou vergemakkelijken.

Doel/hypothese: Aantonen dat het influenzavirus vaccineiwit in combinatie met het bacterie-adjuvans zowel na toediening in de neus als in de spier bescherming biedt in muizen tegen de Mexicaanse griep.

Opzet van onderzoek: Dit onderzoek wordt in muizen uitgevoerd waarbij de dieren eerst enkele malen ofwel in de dijbeenspier ofwel in de neus worden gevaccineerd (onder verdoving). Na enkele weken worden de dieren vervolgens blootgesteld aan het Mexicaanse griepvirus en wordt gekeken naar griepverschijnselen zoals gewichtsverlies en inactiviteit en naar de hoeveelheid virus in de longen. De waarnemingen zullen inzicht geven in de werkzaamheid van het adjuvans. Ter vergelijking wordt ook een vaccinatie gedaan met een vaccin dat momenteel in mensen tegen Mexicaanse griep wordt gebruikt.

Titel studie: Lange termijn onderzoek naar patency, remodeling en re-endothelialisatie van de SELANA-clip(Sutureless Eximer Lasers Assisted Non-occlusive Anastomosis) bypass DEC nummer: 2011.II.06.112

De SELANA-clip techniek

Achtergrond: De ELANA (Excimer Laser Assisted Nonocclusive Anastomosis) techniek is een bewezen techniek om veilige intracraniele bypasses te maken. De belangrijkste eigenschap van de ELANA techniek is dat de vaten waarop de bypasses gemaakt worden niet afgesloten hoeven te worden, wat wel het geval is bij een conventionele bypass. Het afsluiten van intra-craniele vaten kan leiden tot ischemie (zuurstofgebrek) in de hersenen. De SELANA-clip techniek is een evolutie van de ELANA-techniek. Voor deze techniek is het niet meer nodig om intra-cranieel hechtingen te maken.

Doel/hypothese: Deze studie is er op gericht de SELANA-clip methode te testen, een aanpassing van de ELANA welke gebruik maakt van een clip, in plaats van 16 hechtingen.

Opzet van onderzoek: Per varken zal er een bypass gemaakt worden op de arteria carotis communis met de contra laterale arteria carotis communis als donorvat. Er zullen in totaal veertien varkens op verschillende tijdstippen na de operatie geëvalueerd worden naar de kwaliteit en genezingstendens van deze nieuwe anastomoses.

Titel studie: The effect on chicken antibody formation of vaccination with peptides coding for conserved viral surface antigens when administered in different combinations
DEC nummer: 2011.II.06.113 (was 2008.II.03.028)

Het effect van vaccinatie met geconserveerde peptiden uit virale oppervlakte 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 de onderzoekers 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 vogelgriep-virus die op de buitenkant van het virus zitten.

Opzet van onderzoek: Dieren worden gevaccineerd met synthetische peptiden. Deze peptiden kunnen verschillen in immunogeniciteit. Onbekend is wat dit voor gevolgen heeft op de werking wanneer ze in combinatie met elkaar gebruikt worden. Indien de geïnfecteerde dieren niet geheel beschermd zijn door de vaccinatie zou er alsnog vermeerdering van het virus plaats kunnen vinden. Dit kan grote invloed hebben op de virale load na infectie en de uitscheiding van virus als gevolg van deze infectie. Als uitleesparameter zullen serumtiters gebruikt worden.

Titel studie: Time of T cells recruitment in immune response against aggregated hIFN β in transgenic vs non-transgenic animals.
DEC nummer: 2008.II.03.24

Wanneer zijn T-cellen betrokken bij de afweerreactie tegen interferon bèta medicijnen?

Achtergrond: Eiwitmedicijnen beslaan ongeveer 30% van de medicijnen op de markt. Een groot nadeel van deze medicijnen is dat ze een afweerreactie veroorzaken in een gedeelte van de patiënten. Dit kan ervoor zorgen dat de medicijnen niet meer werken. De onderzoekers willen onderzoeken waarom de afweerreactie ontstaat. Als zij dat weten kan men betere eiwitmedicijnen ontwikkelen.

Reeds bekend door een vorige studie is dat een bepaald type immuuncellen (T-cellen) betrokken zijn bij de afweerreactie tegen het eiwitmedicijn interferon bèta. In deze studie willen de onderzoekers bepalen in welke fase van de afweerreactie T-cellen belangrijk zijn. Dit onderzoek wordt uitgevoerd in genetisch gemodificeerde muizen.

Doel/hypothese: Bepalen wanneer T-cellen betrokken zijn bij de afweerreactie tegen interferon bèta

Opzet van onderzoek: Genetisch gemodificeerde muizen en controlemuizen krijgen vijf injecties met interferon bèta-medicijn per week voor drie weken (5 μ g dosis, i.p.). T-cellen worden geïnactiveerd voordat de injecties beginnen, na de tweede, vierde of achtste injectie. Op verschillende tijdstippen wordt bloed afgenomen via wangpunctie en getest op de afweerreactie (antilichamen). Door de afweerreactie te vergelijken tussen de genetisch gemodificeerde muizen en de controlemuizen, kunnen de onderzoekers bepalen wanneer de T-cellen betrokken zijn.

Vergadering 6 juli 2011

Titel studie: Toepassing van Toll-like receptor 2 antagonisten
in myocard infarct: een pre-klinische studie
DEC nummer: 2008.II.11.092

Het toepassen van een nieuwe antistof als medicijn bij een hartaanval

Achtergrond: Helaas ontstaat er een ontstekingsreactie tijdens het openen van een afgesloten kransslagader (reperfusie). Hierdoor treedt extra schade op en wordt het herstel na een hartaanval negatief beïnvloedt, waardoor de kans op hartfalen groter wordt.

Doel/hypothese: Dit onderzoek gaat na of de extra schade tijdens de reperfusie verminderd kan worden en het herstel na een hartaanval bevordert kan worden door bepaalde ontstekingswitten (Toll-like receptor 2) op cellen te blokkeren door een nieuwe antistof.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers gebruiken varkens die een hartaanval krijgen met en zonder behandeling.

Hierdoor kunnen zij het effect eenduidig bestuderen. Helaas kunnen zij 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 haptoglobine in oxidatieve stress,
vaatnieuwvorming en matrix turnover na myocardinfarct
DEC nummer: 2011.II.07.114

Nieuwe functies van haptoglobine als belangrijke factor voor vaatnieuwvorming, vaatstabiliteit en weefselafterbouw na hartaanval

Achtergrond: Na een hartaanval komt haptoglobine vrij om stresseiwitten weg te vangen die schadelijk zijn voor het herstel erna. Onlangs zijn er nieuwe functies ontdekt van haptoglobine, zoals het stabiliseren van nieuwgevormde vaatjes en het dirigeren van afbraak en opbouw van het dode hartweefsel na een hartaanval. Door meer inzicht te krijgen in deze nieuwe functies, kan men begrijpen waarom sommige patiënten slechter af zijn na een hartaanval. Er zijn namelijk genetische varianten van haptoglobine die het minder functioneel maken. Het huidige onderzoek kan mogelijk nieuwe behandelmethoden of diagnostische middelen tot gevolg hebben.

Doel/hypothese: Dit onderzoek gaat systematisch na wat de werkingsmechanismen zijn voor deze nieuwe functies van haptoglobine. De verwachting is dat haptoglobine het afbraakproduct myoglobine van hartspiercellen wegvangt dat vrijkomt na een hartaanval en dat het verantwoordelijk is voor het volwassen worden van nieuwgevormde vaatjes en dat het evenwicht van weefselafterbouw en -opbouw dirigeert.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers gebruiken muizen die haptoglobine wel en muizen die haptoglobine niet aanmaken. Zodoende kunnen zij het effect van haptoglobine eenduidig onderzoeken. Helaas kunnen zij geen alternatieven gebruiken, zoals celkweken, omdat het anders onvolledige en onbetrouwbare informatie geeft. Hartcellen en bloedcellen beïnvloeden namelijk elkaar na een hartaanval. Dit complexe systeem kan niet in een laboratorium op een schaalte nagebootst worden.

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 vergelijken zij met een standaard weefselkleuring waarmee zij celdood en levend weefsel kunnen onderscheiden. Alternatieve methoden (bijvoorbeeld celkweek) leveren in dit geval onvolledige informatie en zijn daardoor helaas geen optie.

Vergadering 17 augustus 2011

Titel studie: Coronary allograft vasculopathy: An immune proliferative disease due to the induction of a pro-fibrogenic respons by infiltrating lymphocytes

DEC nummer: 2011.II.08.115

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. Ontrafeling 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 afweer reactie opgang brengen als welke optreedt in harttransplantatiepatiënten. Het gebruik van proefdieren is hierbij noodzakelijk omdat alleen op deze manier (op korte termijn) voldoende onderzoeksmateriaal beschikbaar komt. Bovendien biedt dit model de mogelijkheden alle gewenste en ongewenste patiëntsituaties na te bootsen.

Titel studie: Preload verhoging in plakofiline 2 haploinsufficiënte dieren

DEC nummer: 2011.II.08.116

Rol van Plakophiline2 bij volume overbelasting van het hart

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: Plakophiline2. 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 Plakophiline2 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 Plakophiline2 in de remodellering van het hart bij drukoverbelasting.

Opzet van onderzoek: Dieren worden gefokt die maar de helft van de normale hoeveelheid Plakophiline 2 produceren. Door het bloedvat dat bloed van het hart wegvoert (aorta) te verbinden met het bloedvat dat bloed naar het hart toevoert (onderste holle ader), moet het hart extra hard werken. Hierdoor worden de effecten van de mutatie duidelijker en kunnen onderzoekers deze met laboratorium technieken onderzoeken.

Titel studie: Induction of endogenous regulatory B cells by IL-10-producing T cells in the OVA-model DEC nummer: 2011.II.08.117

Onderzoek naar de werking van een nieuw soort ontstekingsonderdrukkende witte bloedcel

Achtergrond: Onder gezonde omstandigheden zorgt het afweersysteem ervoor dat bijvoorbeeld ziekteverwekkers herkend en afgevoerd worden. Het afweersysteem moet dus herkennen of iets gevaarlijk is (bijvoorbeeld 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 aanvalen. Verschillende witte bloedcellen spelen een belangrijke rol in het voorkomen van auto-immuunziekten en onderdrukken foutieve ontstekingsreacties. “Regulatoire B cellen” spelen hierbij waarschijnlijk een belangrijke rol, maar de precieze werking is nog onbekend.

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 eerder onderzoek hebben de onderzoekers een regulatoire B cel gevonden die van groot belang lijkt te zijn in dit proces, in dit onderzoek kijken zij vooral naar de afkomst & ontstekingsonderdrukkende mogelijkheden van deze cellen.

Opzet van onderzoek: Doormiddel van een door in ons lab eerder ontwikkelde methode kunnen deze onderzoekers een gedeelte van het afweersysteem als het ware uitschakelen en er voor zorgen dat bepaalde stoffen niet meer worden aangevallen. Met behulp van deze methode kunnen de zij onderzoeken welke rol regulatoire B cellen in het selectief uitschakelen van een gedeelte van het afweersysteem hebben en hoe deze cellen mogelijk in de toekomst gebruikt kunnen worden in een therapie voor patiënten met een ontregeld afweersysteem.

Titel studie: Instandhouden Dictyocaulus viviparus (longworm) stam DEC nummer: 2008.II.01.008

Achtergrond: Voor experimenteel werk met parasieten, in dit geval nematoden (rondwormen), is een levende stam van infectieuze larven nodig. Deze larven hebben niet het eeuwige leven en dienen dus van tijd tot tijd te worden gepasseerd door de natuurlijke gastheer om een volgende generatie te verkrijgen. De frequentie is enigszins afhankelijk van de wormsoort. Hier gaat het om de runderlongworm Dictyocaulus viviparus. Voor deze soort is een tweejaarlijkse passage nodig om een levensvatbare stam in stand te kunnen houden. Hierdoor wordt de mogelijkheid behouden om onderzoek te doen naar parasietgastheer interacties.

Doel/hypothese: Instandhouden van een levensvatbare en infectieve stam van de runderlongworm Dictyocaulus viviparus.

Opzet van onderzoek: Een donorkalf wordt geïnfecteerd met infectieve larven, in zulke aantallen dat er geen ziekte door ontstaat. Nadat de larven volwassen zijn geworden, gaan ze eieren produceren. Deze eieren komen na ophoesten en inslikken terecht in het maagdarmkanaal waar ze larven worden. Deze larven worden uitgescheiden in de mest. Gedurende een periode van enkele weken wordt die mest verzameld om zo aan een nieuwe generatie longwormlarven te komen. De gehele procedure vergt maximaal twee maanden, waarin zo twee kalveren worden gebruikt. Deze twee kalven zijn nodig omdat zeker te stellen dat tenminste een kalf voldoende larven oplevert.

Titel studie: Is het werkingsmechanisme van therapeutische monoklonale antistoffen van invloed op hun immunogeniciteit?
DEC nummer: 2011.II.08.118

Waarom veroorzaken antistofmedicijnen een afweerreactie?

Achtergrond: Antistofmedicijnen worden onder andere gebruikt bij de behandeling van kanker en reuma. Een gedeelte van de patiënten ontwikkelt een afweerreactie tegen de medicijnen. Dit zorgt ervoor dat de medicijnen niet meer werken. Wij willen uitzoeken waarom er een afweerreactie tegen antistofmedicijnen ontstaat. Het lijkt erop dat de manier waarop de medicijnen werken een rol kan spelen in de afweerreactie, en dat een sterke activatie van het immuunsysteem de afweerreactie beïnvloedt. De onderzoekers willen beide onderzoeken in een muisstudie.

Doel/hypothese: Het onderzoeken of de manier waarop antistofmedicijnen werken en activatie van het immuunsysteem een rol kunnen spelen bij de afweerreactie.

Opzet van onderzoek: Muizen worden een keer per week voor zes weken geïnjecteerd met drie verschillende antistofmedicijnen met verschillend werkingsmechanisme (5microgram dosis, i.p. injectie). Een gedeelte van de muizen wordt ook met een adjuvant behandeld. Dit geeft een sterke activatie van het immuunsysteem. Op verschillende tijdstippen tijdens het experiment wordt bloed afgenomen via wangpunctie en getest op afweerreactie (antilichamen). De afweerreactie wordt vergeleken tussen de verschillende behandelingen. Dit onderzoek wordt in muizen uitgevoerd omdat cellen geen intacte immuunrespons hebben. Een intacte immuunrespons is essentieel voor dit onderzoek.

Titel studie: Role of NK cells in the defence against avian influenza infection
DEC nummer: 2011.II.08.119, was 2008.II.11.090

De rol van natuurlijke killer cellen in de afweer reactie van kippen tegen een besmetting met vogelgriep griepvirus

Achtergrond: De vraag die de onderzoekers zich stellen is of het soort griep virus effect heeft op de killer cel reactie in het luchtweg systeem van de kip. Wanneer een ziekteverwekker het lichaam binnenkomt, reageert het afweer systeem direct door killercellen te activeren die deze ziekteverwekker kunnen doden. De onderzoekers weten uit vorig onderzoek dat infectie met milde varianten van een H9 type vogelgriep virus de killercellen in de long activeert. Ook weten zij dat infectie met een gevaarlijk variant van een H5 type dit niet doet. Zij willen nu bestuderen of dit een algemeen verschil is tussen milde en gevaarlijke varianten, of een verschil tussen H9 versus H5 type virussen

Doel/hypothese: Is het verschil in reactie van natural killer cellen in de long van de kip afhankelijk van het type virus, of is dit een algemeen verschil tussen milde en gevaarlijke varianten van het vogelgriepvirus?

Opzet van onderzoek: Om de interactie tussen een ziekteverwekker en het dier te kunnen bestuderen zullen de onderzoekers niet uitkomen onder het gebruik van proefdieren. Het nabootsen van een long met bijbehorende bloed in- en uitstroom is in deze tijd nog niet mogelijk. Vandaar dat zij 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 en op het laboratorium halen zij cellen van het immuun systeem uit de longen. Deze cellen gaan we karakteriseren, tellen en zij testen de activiteit van de natural killercellen.

Titel studie: Instandhouding tekenkolonies
DEC nummer: 2008.II.07.068

Achtergrond: Teken en door teken overgebrachte ziekten leveren wereldwijd problemen voor de gezondheid van dieren en mensen. De ziekte van Lyme, babesiosis en ehrlichiose zijn voorbeelden van ziekten die overgebracht worden door teken. Hiernaast kunnen teken ook leiden tot economische verliezen in de veeproductie als gevolg van teken (leerschade



Beide foto's: Zojucht
gevoede en niet-gevoe-
de teken.

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 ten behoeve van 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: De effecten van niet-verteerbare oligosacchariden en probiotica op de ontwikkeling van IBD in een muismodel voor darmondsteking DEC nummer: 2011.II.08.120

De effecten van niet-verteerbare oligosacchariden en probiotica op de ontwikkeling van inflammatory bowel disease (IBD) in een muismodel voor darmondsteking

Achtergrond: IBD wordt gekenmerkt door darmondsteking waarvan de oorzaak onbekend is en er nog geen effectieve duurzame behandeling voor deze chronische aandoening. Galectins zijn immunomodulerende suikerbindende eiwitten die aanwezig zijn in darmepitheel en immuuncellen. Zij kunnen een essentiële bijdrage leveren aan de ontstekingsreactie in de darm, enerzijds door het induceren van ontsteking en anderzijds door het actief onderdrukken van een immuunreactie, afhankelijk van het type galectin. Een synbiotisch dieet concept is betrokken bij regulatie van galectins in de darm en kan bijdragen aan een nieuwe behandelingsstrategie bij IBD en inzicht in regulatie.

Doel/hypothese: Het doel is het bestuderen van het synbiotisch dieet en de losse componenten (niet-verteerbare oligosacchariden (prebiotica) en Bifidobacterium breve (probioticum) op de ontwikkeling van IBD en het gebruik van het dieetconcept in de preventie en/of behandeling van de ziekte

Opzet van onderzoek: Muizen worden al dan niet op een pre-, pro-, of synbiotisch dieet gezet, alvorens de muizen bloot te stellen aan 1,5% DSS in het drinkwater voor 5 dagen. Vervolgens wordt de schade in de darm en klinische parameters bepaald en wordt gekeken naar de expressie van galectins in de darmen en in het bloed.

Titel studie: De rol van galectin-9 in de preventie van voedselallergie DEC nummer: 2011.II.08.121

Opheldering van mechanismen van preventie en behandeling van voedselallergie door onverteerbare suikers (oligosacchariden) via inductie van galectin-9

Achtergrond: Voedselallergie wordt een steeds groter wereldwijd probleem. Een model voor voedselallergie is opgezet in muizen waarin de allergierespons lijkt op die van de mens. Naast immunologische parameters meten de onderzoekers zwelling van het oor. Er is veel belangstelling voor therapieën om voedselallergie te voorkomen of te behandelen. Er zijn sterke aanwijzingen dat oligosacchariden (scGOS/lcFOS) het induceren van orale tolerantie in voedselallergie kan ondersteunen (preventie) of de klachten kan verminderen (therapie). Mogelijk kan dit onderzoek leiden tot een beter begrip van voedselallergie en tot symptoom verlichtende therapie.

Doel/hypothese: Galectin-9 kan in kweken van humane immuuncellen regulatoire T cellen en Th1 cellen induceren. Deze cellen kunnen een allergische respons onderdrukken. De hypothese is dat inductie van galectin-9 door het synbiotica dieet dat Bifidobacterium breve (probioticum) en scGOS/lcFOS (prebioticum) bevat, de allergische respons kan onderdrukken door inductie van regulatoire T cellen en Th1 cellen.

Opzet van onderzoek: Muizen worden gevoelig gemaakt (gesensitiseerd) voor het allergeen wei of ovalbumine. Een deel van de muizen zal voor sensitisatie worden behandeld met een antilichaam tegen galectin-9, wat de functie van dit eiwit blokkeert. Na sensitisatie zullen de muizen in de huid blootgesteld worden aan het allergeen om de acute huidrespons door middel van oorzwellings te meten. Daarna wordt het allergeen oraal toegediend al dan niet na behandeling met het anti-galectin-9 antilichaam. Na de orale blootstelling worden immunologische parameters bestudeerd betrokken bij allergie en worden de organen verzameld voor het bestuderen van het aantal regulatoire T-cellen en Th1-cellen.

Titel studie: Heeft Keratinocyten-groefactor (KGF) een therapeutisch effect op artritisontwikkeling in verschillende stadia van de ziekte?
DEC nummer: 2011.II.08.122, was 2010.II.06.116

Is er een therapeutisch effect van keratinocyten-groefactor op artritisontwikkeling in verschillende ziektestadia?

Achtergrond: In auto-immuunziekten is het evenwicht tussen tolerantie en immuniteit verstoord. De onderzoekers proberen dit verstoorde evenwicht op verschillende manieren te herstellen, om op deze wijze nieuwe behandelmethoden te vinden.

Doel/hypothese: In het aangevraagde experiment willen de onderzoekers het immuunsysteem van artritis muizen ‘verjongen’ door de thymus output te stimuleren door middel van keratinocyten-groefactor en nagaan wat het effect daarvan is op het artritisverloop in muizen.

Opzet van onderzoek: Muizen zullen tweemaal geïnjecteerd worden met proteoglycaan in combinatie met adjuvant. Hierdoor ontwikkelen de dieren reuma. Op verschillende tijdstippen na het ontstaan van de ziekte zullen de dieren behandeld worden met keratinocyten-groefactor. De ernst en het verloop van de ziekte zal driemaal per week gemeten worden door de mate van zwelling en roodheid van de enkels, voeten en tenen van elke muis afzonderlijk te bepalen.

Titel studie: Effect of mixed infection with Streptococcus suis serotypes 2 and 9 on transmission and mucosal colonization of each serotype
DEC nummer: 2011.II.08.125

Effect van gecombineerde besmetting met S. suis serotypes 2 en 9 op slijmvlieskolonisatie en op transmissie van beide serotypes bij varkens

Achtergrond: De bacterie Streptococcus suis (S. suis) veroorzaakt wereldwijd bij jonge varkens ziekteproblemen, zoals meningitis, endocarditis, en ook sterfte. Dit leidt enerzijds tot problemen op het gebied van dierenwelzijn en economische schade. Anderzijds vormt S. suis ook een gevaar voor de volksgezondheid door infectie (zoönose), maar vooral doordat in de varkenshouderij antibiotica op grote schaal worden ingezet ter preventie en behandeling van S. suis infecties. Andere maatregelen dan antibiotica, zoals vaccinatie en managementmaatregelen, falen meestal. Recent is in diverse landen (o.a. Nederland) gezien dat de rol van serotype 9 als veroorzaker van ziekteproblemen bij biggen fors toegenomen is ten koste van serotype 2.

Doel/hypothese: De hypothese van de onderzoekers is dat de toename van het aandeel van serotype 9 in de ziekteproblematiek bij biggen is veroorzaakt door introductie van een nieuwe stam van S.suis serotype 9. Deze stam is beter dan de aanwezige serotype 2 in staat om slijmvliezen te koloniseren en verdringt daarbij serotype 2. Mede hierdoor zou serotype 9 sneller dan serotype 2 van dier naar dier kunnen spreiden.

Opzet van onderzoek: Er zijn 3 diergroepen met S. suis vrije biggen (via keizersnede). Binnen elke groep worden biggen in paartjes gehuisvest, waarbij 1 big per paar kunstmatig wordt besmet door S.suis in de neus te druppelen. Dit gebeurt bij groep A. met S.suis serotype 2, bij groep B. met serotype 9 en bij groep C. met een combinatie van serotypes 2 en 9.

Dagelijks worden er veegmonsters afgenomen van mondslijmvlies, neusslijmvlies en amandelen. Deze monsters worden gebruikt ter bepaling van: 1. De mate van slijmvlieskolonisatie met *S.suis* en 2. de overdracht (=transmissie) naar de onbesmette big. Voor het bestuderen van transmissie zijn levende dieren vereist.

Titel studie: Rol van connective tissue growth factor (CTGF) in encapsulerende peritoneale sclerose door TGF adenovirus DEC nummer: 2011.II.08.126

De rol van connective tissue growth factor (CTGF) bij verbindweefseling van het buikvlies

Achtergrond: Veel patiënten met nierfalen worden behandeld met buikdialyse (peritoneaal dialyse of PD). 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. Velen overlijden.

Bij het proces van verbindweefseling spelen verschillende eiwitten een rol. CTGF is een eiwit dat een rol speelt bij verbindweefseling in allerlei organen maar de exacte rol bij verbindweefseling van het buikvlies is niet bekend.

Doel/hypothese: Met voorliggend onderzoek willen de onderzoekers onderzoeken wat het gendosiseffect (zie verder) is van CTGF bij het proces van verbindweefseling van het buikvlies. Hun hypothese is dat CTGF een essentiële factor is bij dit proces. Indien zij 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 eenmalige toediening in de buikholtte van een adenovirale vector die langdurig TGF β tot expressie brengt wordt het proces van verbindweefseling en verharding van het buikvlies geïnduceerd. De onderzoekers verwachten dat bij muizen die maar een CTGF-gen hebben minder verbindweefseling optreedt vergeleken met muizen die beide CTGF-genen hebben.

Titel studie: Rapamycine en Fasudil DEC nummer: 2011.II.08.127

Lokale toediening van medicatie tegen chronische nierschade

Achtergrond: Op het ogenblik wordt chronische nierschade behandeld met verschillende vormen van dialyse of een niertransplantatie. Deze behandelingen zijn zeer belastend voor de patiënt. Daarom zijn onderzoekers op zoek naar een alternatieve behandeling. De onderzoekers willen lokaal, onder het kapsel van de nier, medicatie toedienen. Met deze medicatie hopen zij het proces dat leidt tot chronische nierschade te stoppen. Hierdoor zullen de patiënten niet of minder snel met de huidige behandelingen worden behandeld. Dit zal leiden tot een aanzienlijke verbetering van de kwaliteit van leven.

Doel/hypothese: Door medicatie lokaal toe te dienen kan er lokaal een hogere dosis worden bereikt van de medicatie in tegenstelling tot de concentratie in het lichaam. Hierdoor zullen er minder bijwerkingen zijn.

Opzet van onderzoek: Bij ratten met nierschade (geïnduceerd door het obstrueren van de urineleider) wordt de medicatie onder het nierkapsel gespoten. Deze ratten worden vergeleken met ratten waarbij systemisch medicatie wordt toegediend en ratten die geen medicatie ontvangen.

De onderzoekers hebben voorafgaand aan dit experiment onderzoek gedaan naar de lokale toediening van de medicatie zonder gebruik te maken van proefdieren. Zij willen de medicatie uiteindelijk lokaal gaan toedienen bij patiënten. Voor dat dit gebeurd moet eerst de werking van de lokaal toegediende medicatie in proefdieren worden bewezen.

Titel studie: Comparision of in vivo effector functions of IgG and IgA therapeutic antibodies
DEC nummer: 2011.II.08.128, was: 2010.II.10.180

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. Zij herkennen antistoffen, kunnen hun target met een variabel deel en zetten het immuun systeem aan met behulp van hun constante deel. Op basis van hun constant deel, antistoffen kunnen 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: BIO to block renal GSK-3B in vivo

DEC nummer: 2011.II.08.129

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 (GSK-3beta) 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: De onderzoekers gaan een nieuwe remmer van het enzym GSK-3beta testen in muizen. Oudere remmers geven pas na enkele dagen adequate remming van GSK-3beta, deze nieuwe remmer doet dat mogelijk sneller en beter. Indien dit middel snel goede remming van GSK-3beta geeft, zullen zij gaan onderzoeken of deze remmer ook herstel na nierschade versnelt en verbetert.

Titel studie: Therapeutisch effect van exosomen in een chronisch anti-Thy 1-geïnduceerd nierschade model

DEC nummer: 2011.II.08.130

Effect van exosomen in een chronisch anti-Thy 1 model

Achtergrond: Nierinsufficiëntie (onvoldoende nierwerking) is wereldwijd een groeiend probleem. Het aantal patiënten dat niervervangende behandeling (dialyse) nodig heeft neemt toe. 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: De voorliggende studie beoogt te onderzoeken of het toedienen van exosomen uit endotheelcellen (chronische) nierschade kan reduceren.

Opzet van onderzoek: In ratten zal chronische nierschade worden geïnduceerd door het verwijderen van een nier en injectie met een Thy1 antilichaam. Thy 1 is een celmarker en bindt aan cellen in de glomerulus waardoor schade aan het mesangium en endotheel zal ontstaan. Als behandeling worden exosomen uit glomerulus endotheelcellen toege-

diend. Exosomen, kleine blaasjes, worden door vrijwel alle cellen uitgescheiden en bevatten informatie uit cel waaruit ze afkomstig zijn. De nierfunctie van behandelde ratten zal worden vergeleken met ratten die geen exosoombehandeling hebben gekregen.

Titel studie: Location-specific functions in small intestinal organoids of mice

DEC nummer: 2011.II.08.131

Locatiespecifieke functies van dunne darm organoids uit muizen

Achtergrond: Stamcellen in de darm maken constant nieuwe cellen aan om de epitheellaag iedere 3-5 dagen te verversen. De potentie van deze stamcellen om weefsel te vernieuwen kan bijdragen aan het ontwikkelen van een alternatief voor orgaantransplantatie. Sinds kort is het mogelijk om darm stamcellen op te groeien tot organoïde structuren die alle celtypen van darmepitheel bevatten.

In deze studie gaan onderzoekers onderzoeken of de specifieke functies die de dunne darm heeft, behouden blijven tijdens de kweek en of deze reprogrammeerbaar zijn of niet.

Doel/hypothese: Met deze proef willen zij aantonen dat het darmweefsel dat we in het lab hebben laten uitgroeien gebruikt kan worden gebruikt als donorweefsel. zij zullen hiervoor nagaan of het gekweekte weefsel ook essentiële functies kan uitvoeren zoals afbraak en opname van bepaalde voedingsstoffen.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers zullen de verschillende onderdelen (duodenum, jejunum en ileum) van de dunne darm isoleren uit muizen. Als controle wordt ook dikke darm meegenomen. Van ieder deel wordt een klein deel gebruikt voor RNA en eiwit isolatie, een klein deel voor histologie en de rest wordt in kweek gebracht om organoids op te groeien. Dezelfde analyses worden ook tijdens de kweek op diverse tijdpunten gedaan zodat we expressiepatronen kunnen vergelijken. In andere muizen zullen de onderzoekers functionele assays uitvoeren op ex vivo darmweefsel en dat vergelijken met dezelfde assays in organoids op diverse tijdpunten in kweek.

Titel studie: Evaluatie van gebruik van 35S assay als maat voor kraakbeenschade op korte en lange termijn na een eenmalig intra-articulaire kniebloeding bij hemofilie A muizen - een pilot studie

DEC nummer: 2011.II.08.132

Evaluatie of het gebruik van het radioisotoop 35S de bepaling van de mate van bloed-geïnduceerde gewrichtsschade in hemofilie A muizen kan verbeteren

Achtergrond: Hemofilie A en B zijn erfelijke bloedstollingsziekten veroorzaakt door een tekort aan een bloedstollingsfactor. Bloedingen treden spontaan 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 zij nu al wat er met de bloedstolling en ontsteking gebeurt in het kniegewricht. Op dit moment gebruiken zij immunohistochemische kleuringen om de mate van gewrichtsschade te bepalen. Recent hebben zij extern kennis opgedaan in het gebruik van het radioisotoop 35S als maat voor gewrichtsschade.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is om te onderzoeken of het radioisotoop 35S nauwkeuriger is in het bepalen van de mate van gewrichtsschade op korte en lange termijn na een kniebloeding in hemofilie A muizen ten opzichte van de nu gebruikte immunohistochemische kleuringen.

Opzet van onderzoek: Om dit te kunnen onderzoeken wordt er op dag 0 in de rechter knie van een hemofilie A muis een bloeding opgewekt middels een naaldenprik. De naaldenprik zal plaatsvinden onder algehele verdoving en met pijnstilling. Op dag 1, 7, 14, 21, 28 en 35 worden er dieren opgeofferd. De kniegewrichten worden geanalyseerd met het radioisotoop 35S om de mate van gewrichtsschade te bepalen. De resultaten worden vergeleken met eerdere immuno-

histochemische resultaten. 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: Protocol for Epicardial Catheter - based Ventricular Reconstruction DEC nummer: 2011.II.08.133

Pilot-Training voor een Epicardiale ventriculaire reconstructietechniek in schapen met een infarct

Achtergrond/leerdoel/doelgroep: Het voorgestelde project is een training van nieuwe methode om een infarct in de mens te behandelen. In de te trainen nieuwe techniek wordt in schapen de hartwand gereconstrueerd. Dit gebeurt in een gevalideerd model waarbij in de schapen voor de reconstructie een infarct wordt aangelegd. In een eerste pilot werd het model, onder GDL-condities, getest binnen de beschreven setting (samenwerking Bioventrix-DMSC/GDL-UU/experimentele cardiologie (zie bijgevoegd rapport). Het doel van het beschreven project is de training voor cardio-chirurgen ivm een nieuw ontwikkelde Epicardiale Ventriculaire Reconstructie-techniek. De training vindt plaats in schapen met/zonder infarct.

Opzet van de training: De ECVR-procedure wordt getraind op 2 niveau's. Allereerst wordt de gehele procedure uitgevoerd op een gezond hart in het levende dier. In deze 'in vivo' situatie wordt vooral de plaatsing en positionering van het device in het gezonde weefsel getraind. Tenslotte volgt de plaatsing van het device in een geïnfarceerd hart in het levende dier. Meerwaarde is hier de training van de gehele procedure in een door het infarct aangetast weefsel.

Titel studie: ACDC lineair dosis-respons studie DEC nummer: 2011.II.08.135 (was 2010.II.08.141)

ACDC lineair dosis-respons relatie

Achtergrond: De huidige methoden met radiofrequente (RF) ablatie aan de buitenkant van het hart voor atriumfibrilleren (AF) hebben een succespercentage van max. 80 %, en veel patiënten hebben meerdere procedures nodig (1), er is een reële kans op complicaties (2), en de procedures duren zeer lang (3). Ablatie met direct current (DC) is een oudere methode, lang geleden voor de ogenschijnlijk verfijnde RF-technieken verlaten, maar kan voor het behandelen van AF (long-venenisolatie) juist een zeer geschikte methode zijn; dit door de eerdere ervaringen in het verleden, en de werkzaamheid van deze methode. De onderzoekers verwachten met DC-ablatie een verbetering van alle drie genoemde aspecten.

Doel/hypothese: Het bepalen van de effectiviteit van de dosis-respons relatie van verschillende sterktes van lijnvormige DC-ablatie aan de buitenzijde van het hart: onderzoek naar de grootte van het effectief behandelde weefsel (standaardisatie) door gelijkstroom (DC-schok).

Opzet van onderzoek: Vijf varkens worden onderzocht: bij de eerste procedure worden lijnvormige DC-schokken onder anaesthesie afgegeven op de buitenzijde van het hart (na operatief openen van de borstkas). Na het doden van de varkens (3 weken na de ingreep) volgt microscopisch weefselonderzoek, andere studiemethoden zijn dus niet geschikt of mogelijk. In deze studie naar de dosis-respons relatie van lijnvormige DC-schokken aan de buitenzijde van het hart wordt gekeken naar de optimale energie-instellingen nodig voor het maken van een stuk effectief behandeld weefsel dat door de hele dikte van de hartwand heen gaat.

Titel studie: Het verbeteren van de bewaarcondities van trombocytenconcentraten

DEC nummer: 2011.II.08.136

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 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 we trombocyten langer kunnen bewaren als zij ze tijdelijk depletteren van arachidonzuur en/of behandelen met galactose/GlcNAc. Met dit onderzoek willen zij kijken of de trombocyten in vivo ook langer overleven. Hiervoor zal bloed afgenomen worden bij muizen, hieruit worden de trombocyten isoleren, deze worden gedepleteerd van arachidonzuur en/of behandeld met de suikers. Vervolgens worden deze trombocyten getransfundeerd en de overleving gemeten. Resultaten worden vergeleken met de controle trombocyten die niet arachidonzuur gedepleteerd en/of behandeld met suikers zijn.

Titel studie: Assement of the role of H4R in a mouse model for IBD

DEC nummer: 2011.II.08.137

H4R en farmacologische interventie in chronische darmontstekingen

Achtergrond: De inflammatoire darmontstekingsziekten, colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn, worden gekenmerkt door de massale infiltratie van ontstekingscellen in de darm, die wordt veroorzaakt door de interactie tussen chemokines (geproduceerd door de beschadigde darm) en chemokine receptoren (op de ontstekingscellen). Een van de chemokine receptoren die op verschillende ontstekingscellen voorkomt is de histamine receptor H4R. Met behulp van 1 specifieke H4R antagonist en 1 specifieke H4R agonist willen de onderzoekers de effecten van het aan/uitzetten van deze receptor op darmontstekingen in muizen bestuderen. In de muizen wordt mbv Dextraan Sodium Sulfaat (DSS) een ontsteking in de darm opgewekt.

Doel/hypothese: Bepalen van de rol van H4R in het DSS model. De hypothese is dat zij met behulp van het targeten van deze receptor de infiltratie van ontstekingscellen in darm en daarmee de schade in de darm kunnen remmen

Opzet van onderzoek: Een immunologische respons is een dynamische en complexe interactie van verschillende processen. De parameters die in deze experimenten gemeten worden zijn gebaseerd op deze serie van complexe interacties. Het is onmogelijk om met een celkweek of iets dergelijks dit na te bootsen. Door DSS in drinkwater op te lossen kunnen we een controleerbare darmontsteking in muizen induceren. In dit DSS model willen de onderzoekers kijken met behulp van een specifieke H4R antagonist/agonist naar de rol van deze receptor in darmontstekingen.

Titel studie: Assement of the role of CXCR3 in a mouse model for IBD

DEC nummer: 2011.II.08.138

CXCR3 en farmacologische interventie in chronische darmontstekingen

Achtergrond: De inflammatoire darmontstekingsziekten (IBD), colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn, worden gekenmerkt door weefselschade. De interactie tussen chemokines (geproduceerd door de beschadigde darm) en chemokine receptoren (op de ontstekingscellen) zorgt voor de massale infiltratie van ontstekingscellen in de darm. Een van de

chemokine receptoren die met name op T cellen voorkomt is CXCR3. Met behulp van een specifieke CXCR3 antagonist willen de onderzoekers het ontstekingsproces in de darm van muizen waarbij met behulp van Dextraan Sodium Sulfaat (DSS) een ontsteking is opgewekt remmen en zo de rol van deze receptor in IBD vaststellen.

Doel/hypothese: Het targeten van CXCR3 met een antagonist zorgt voor een remming van de infiltratie van ontstekingscellen (met name T cellen) in de muizendarm.

Opzet van onderzoek: Een immunologische respons is een dynamische en complexe interactie van verschillende processen. De parameters die in deze experimenten gemeten worden zijn gebaseerd op deze serie van complexe interacties. Het is onmogelijk om met een celweek of iets dergelijks dit na te bootsen. Door DSS in drinkwater op te lossen kunnen we een controleerbare darmontsteking in muizen induceren.

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

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 Gadolineum. 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. Dit 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 Gadolineum-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 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 ons MRI-apparaat mogelijk. Helaas moet voor dit onderzoek dieren worden gebruikt omdat een ingewikkeld proces als een hartaanval niet goed na te bootsen is met celweken of computermodellen. Er zijn verschillende cellen (e.g. witte bloedcellen, steuncellen, bloedplaatjes, spiercellen) betrokken die weer op hun beurt elkaar beïnvloeden zodat er een bepaald effect ontstaat na een hartaanval.

Titel studie: De rol van CD200 in arteriogenese DEC nummer: 2011.II.08.139

De rol van CD200 in het proces van vaatgroei en weefseldoorbloeding

Achtergrond: Collaterale vaatgroei (arteriogenese) is een natuurlijk proces dat de functie van weefsels kan behouden wanneer de normale bloed toevoer wordt geblokkeerd door een verstopping van het bloedvat. Het stimuleren van vaatgroei kan een manier zijn om een verstopping in een slagader te omzeilen. Verschillende factoren zijn bekend die de groei van vaten kunnen versnellen, echter therapeutisch gezien hebben deze factoren niet het gewenste resultaat wanneer ze bij patiënten werden toegepast. De rol van CD200 in dit proces kan bijdragen in de ontwikkeling van nieuwe therapieën voor het herstellen van bloedtoevoer naar aangedane weefsels.

Doel/hypothese: Het onderzoeken van de rol van het eiwit CD200 op witte bloedcellen in het proces van collaterale vaatgroei en weefseldoorbloeding.

Opzet van onderzoek: De aanmaak van bloedvaten is een ingewikkeld proces waarbij veel, nog onbekende, factoren betrokken zijn. Het ontrafelen van dit proces draagt bij aan de ontwikkeling van nieuwe therapieën voor de stimulatie van de aanmaak. Het doel van de studie is het onderzoeken van de nog onbekende rol voor het eiwit CD200 in dit proces. In muizen die het eiwit CD200 niet aanmaken, wordt de aanmaak van bloedvaten getest in de achterpoot. Daarbij wordt de beenslagader afgebonden en zal de muis zelf, als een reactie hierop, nieuwe bloedvaten gaan vormen om de bloedtoevoer te herstellen. Door dit proces ook te testen in muizen die wel CD200 hebben, kunnen de onderzoekers vergelijken wat de rol van CD200 zal zijn.

Titel studie: Pilot studie voor in vivo testen van farmacokinetiek van medicijnafgifte via polymeer beads
DEC nummer: 2011.II.08.140

Test studie voor het in vivo testen van medicijnafgifte via polymeer bolletjes gevuld met een groeifactor voor stimulatie van vaatvorming

Achtergrond: Collaterale vaatgroei (arteriogenese) is een natuurlijk proces dat de functie van weefsels kan behouden wanneer de normale bloed toevoer wordt geblokkeerd door een verstopping van het bloedvat. Het stimuleren van vaatgroei kan een manier zijn om een verstopping in een slagader te omzeilen. Verschillende factoren zijn bekend die de groei van vaten kunnen versnellen, echter huidige toedieningsmethodes geven niet het gewenste resultaat. In deze studie willen de onderzoeker een therapie gaan testen die op langere termijn een continue afgifte van groeifactoren kan verzorgen, die bovendien lokaal zal zijn en daardoor efficiënter.

Doel/hypothese: Het testen van de ontwikkelde polymeerbolletjes die gevuld zijn met twee soorten groeifactoren waarvan bekend is dat ze vaatvorming kunnen stimuleren.

Opzet van onderzoek: Bij konijnen wordt in beide achterpoten de beenslagader afgesloten om zuurstoftekort in het achterliggendeweefsel na te bootsen. Daarna worden er gevulde polymeerbolletjes met een groeifactor ingespoten (in het bloedvat zelf of in het omliggende spierweefsel) om in de tijd te testen of het medicijn de bolletjes kan verlaten. Door beide kanten af te sluiten wordt voorkomen dat de bloedtoevoer van de normale poot niet het aangedane weefsel zelf kan redden. Van de inhoud van de bolletjes weten we uit eerdere studies dat ze weefselschade kunnen beperken door vaatgroei lokaal te stimuleren. Nu willen de onderzoeker testen of de bolletjes kunnen zorgen voor langzamere en continue afgifte van het medicijn.

Titel studie: Evaluatie van de intra-articulaire hemostase en inflammatie bij hemofilie A muizen - TAFI pilot
DEC nummer: 2011.II.08.141 (was 2010.II.03.058)

Onderzoek naar de bloedstolling en ontstekingsreactie in het gewricht van hemofilie A muizen- TAFI pilot

Achtergrond: Hemofilie A en B zijn erfelijke stollingsziekten veroorzaakt door een tekort aan een bloedstollingsfactor. Bij hemofilie patiënten stolt het bloed slecht en is er sprake van een bloedingsneiging. Bloedingen treden met name op in de gewrichten. Bloed in het gewricht leidt tot gewrichtsontsteking en blijvende gewrichtsschade. Ons onderzoek uit het verleden heeft aangetoond dat de bloedstolling gestoord verloopt na een kniebloeding. Recent is er een test beschikbaar gekomen voor de bepaling van het laatste eiwit (TAFI) van de bloedstolling te meten, iets wat voorheen onmogelijk was. Om inzicht te krijgen in het gehele proces van bloedstolling in het kniegewricht willen we dit nu onderzoeken.

Doel/hypothese: Onderzoek van de onderzoekers uit het verleden heeft aangetoond dat er lokaal in het gewricht niet alleen sprake is van slecht stollend bloed, maar dat het gevormde bloedstolsel tevens versneld wordt afgebroken. Zij denken dat dit komt door een tekort aan het eiwit TAFI. Het doel van deze studie is om te onderzoeken of de concentratie van het eiwit TAFI in het gewricht van hemofilie A muizen gestoord zijn.

Opzet van onderzoek: Om dit te kunnen onderzoeken gebruiken zij de dezelfde onderzoeksopzet uit het verleden. Het gewricht van hemofilie A muizen wordt met en zonder trauma geanalyseerd. 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. Er wordt gebruik gemaakt van 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: Vergelijking van intrarenale en intraveneuze toediening van beenmerg afkomstige cellen bij chronisch nierfalen DEC nummer: 2011.II.03.055

Vergelijking van twee methoden voor toediening van beenmerg afkomstige cellen bij chronisch nierfalen

Achtergrond: Chronische nierinsufficiëntie (onvoldoende nierwerking) is wereldwijd een groeiend probleem. Het aantal patiënten dat niervervangende behandeling (dialyse) nodig heeft neemt toe. Beenmerg therapie zou een potentiële therapie kunnen zijn. Eerder is binnen onze afdeling aangetoond dat beenmerg therapie een positief effect heeft op het functioneren van de nieren van ratten met chronische nierinsufficiëntie. Deze cellen zijn echter in de nierslagader ingespoten, het injecteren van beenmerg in een ader zou eenvoudiger en minder belastend zijn voor de dieren en de toepassing bij patiënten een stap dichterbij brengen. Het is echter niet bekend of deze methoden even effectief zijn.

Doel/hypothese: De voorliggende studie beoogt te onderzoeken of het toedienen van beenmerg cellen in een ader even effectief is als toediening via de nierslagader in het verbeteren van de nierfunctie in een diersmodel met chronische nierinsufficiëntie.

Opzet van onderzoek: In een rattenmodel van chronisch nierfalen zal, na bevestiging van chronisch nierfalen, het effect van beenmerg toegediend via staartader of via de nierslagader getest worden, waarbij gekeken wordt naar het effect van dit beenmerg op de nierfunctie. Doordat de nier een complex orgaan is, is het niet mogelijk deze experimenten in vitro uit te voeren. Indien toediening van het beenmerg via de ader even effectief is als via de nierslagader zal dit in de toekomst minder belastend zijn voor dier en uiteindelijk patiënt.

Vergadering 21 september 2011

Titel studie: 1. Mitotic regulation of organelle inheritance
2. Role of rab27 and effector proteins in haematopoietic cells
DEC nummer: 2011.II.09.142 (was 2010.II.03.038)

Moleculaire mechanismen van membraantransport

Achtergrond: Het onderzoek richt zich op het ontrafelen van communicatie tussen organellen in zoogdiercellen. Dit proces is geconserveerd tussen bakkersgist en de menselijke cellen. Verstoring ervan leidt tot ziektes in de mens, ondermeer bij bepaalde witte bloedcellen. Cytotoxische lymfocyten (CLs) zijn witte bloedcellen die een essentiële rol spelen in het opruimen van cellen die geïnfecteerd zijn door virussen. Ze geven stoffen af die in blaasjes liggen opgeslagen, en geïnfecteerde cellen lek en dood maken. Nieuwe bevindingen hebben laten zien dat dit proces oa ontspoord is bij auto-immuunziektes en jeugdreuuma.

Doel/hypothese: Het onderzoek richt zich op de vragen hoe deze speciale blaasjes worden gevormd, hun inhoud afgeven, en hoe deze moleculaire processen gedurende de celdeling worden gereguleerd. Men kent weinig factoren die ten grondslag liggen aan aan deze processen en zijn voortdurend op zoek naar nieuwe eiwitten, en de functie ervan te onderzoeken.

Opzet van onderzoek: Karakterisering van nieuw gevonden eiwitten zal plaatsvinden met immunologisch-celbiologische methoden. Hiervoor hebben de onderzoekers antistoffen nodig die niet te koop zijn en die we het beste kunnen maken in konijnen. Zij hebben gemiddeld 4 konijnen nodig om een antistof te krijgen die geschikt is voor onze experimenten. Vaak zijn tegen door de onderzoekers ontdekte 'nieuwe' eiwitten nog geen antilichamen beschikbaar. De gemiddelde behoefte is 4-6 antistoffen per jaar hetgeen leidt tot een aanvraag van ~ 20 dieren.

Titel studie: De antigeen presenterende cellen van het nasaal mucosaal immuun systeem; Functie en fenotype in detail.
DEC nummer: 2011.II.09.143 (was 2010.II.03.051)

Identiek mucosaal immuun systeem?

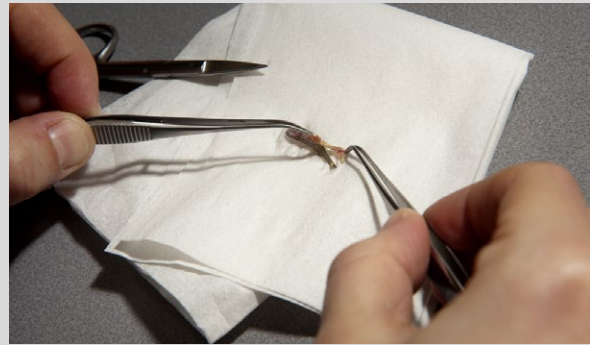
Achtergrond: Via de neus en de darmen komt men dagelijks met vele invloeden van buitenaf in aanraking, zowel schadelijke (infecties) als onschadelijke (bijvoorbeeld pollen of voeding). In deze gebieden is het belangrijk dat het immuunsysteem ons beschermt tegen schadelijke invloeden maar niet tegen ongevaarlijke. Van het immuunsysteem in de neus is niet veel bekend over de opbouw van dit immuunsysteem. Kennis van dit specifieke deel kan helpen bij de ontwikkeling van speciale nasaal toe te dienen vaccins in de toekomst.

Doel/hypothese: Het in kaart brengen van de functie van de specifieke cellen in het immuunsysteem in de neus van de muis.

Opzet van onderzoek: 1. Welke verschillende cellen kunnen gedetecteerd worden in de neus en de lymfeklieren van de neus? Dit doen de onderzoekers door alle cellen te isoleren en vervolgens kunnen zij deze cellen onderverdelen in specifieke subsets door ze te kleuren met verschillende markers. Wat is de functie van deze cellen binnen het nasaal immuun systeem? Dit doen de onderzoekers door de subsets met andere cellen te kweken. Hierdoor kan men achterhalen welk effect deze subsets op de andere cellen hebben en of ze bescherming zullen bieden tegen ongevaarlijke of schadelijke invloeden.



1



4



2



5



3



6

Het onderzoek met de zebravissen stap-voor-stap:

1. Huisvesting van de zebravissen
2. Instrumentarium benodigd o.a. om de darm uit de zebravissen te halen
3. Gedode zebravissen
4. De darm wordt uit de zebravis gehaald door de onderzoeker
5. Het darmweefsel wordt in TriPure gedaan om vervolgens RNA te kunnen isoleren
6. De inhoud van de darm wordt bewaard in steriel water om vervolgens DNA te isoleren om de bacteriën te typeren

Titel studie: Is er een veranderde homeostase in de darm van vissen zonder adaptief immuun systeem?
DEC nummer: 2011.II.09.144

De rol van het afweersysteem in de vorming van de darmflora

Achtergrond: De samenstelling van de darmflora is een belangrijke bepalende factor in het al dan niet ontwikkelen van chronische darminfecties in mensen, muizen maar ook in zebravissen. In voorgaand onderzoek hebben de onderzoekers laten zien dat in zebravissen een darmflora gedomineerd door Fusobacteria beschermd tegen geïnduceerde enterocolitis, terwijl een darmflora gedomineerd door Proteobacteria niet beschermd (Brugman et al Gastroenterology 2009). Als men weet hoe de darmflora wordt gevormd vroeg in het leven (of hoe verstoord) kan men mogelijk ingrijpen door de darmflora manipuleren (met voedsel en/of pro- of antibiotica) en de kans op het ontwikkelen van chronische darmontstekingen te verminderen.

Doel/hypothese: Om te begrijpen welke cellen een rol spelen bij de vorming van de darmflora, zodat 'slechte' bacteriën geen kans krijgen en 'goede' bacteriën in de darm kunnen blijven om te helpen met het verteren van voedsel. Dit met als uiteindelijke doel in te kunnen grijpen in de vorming van de darmflora en te voorkomen dat bacteriën die mogelijk darmontstekingen verergeren uit te sluiten van kolonisatie.

Opzet van onderzoek: In dit onderzoek kijken de onderzoekers in zebravissen die een bepaald soort afweercellen niet heeft (lymphocyten) hoe de darmflora gevormd wordt en of dit anders is dan in vissen die alle cellen van het afweersysteem hebben. Hiermee kan de rol van deze lymphocyten in de darm vaststellen. Ook kan de rol van de andere afweercellen bekeken worden in de afwezigheid van de lymphocyten. Dit onderzoek is niet mogelijk zonder proefdieren aangezien een compleet functionerende darm helaas nog niet in vitro is na te bootsen.

Titel studie: Validation of the insulin mouse model; positive control and immunization schedule
DEC nummer: 2011.II.09.145 (was 2011.II.01.002)

Kunnen kleine klontjes in insuline medicijnen een antilichaamrespons in muizen veroorzaken?

Achtergrond: Insuline is een veelgebruikt geneesmiddel bij diabetes. Helaas veroorzaakt insuline een antilichaamrespons in een deel van de patiënten. Deze antilichaamrespons kan leiden tot bijwerkingen. Waarom insuline zo'n antilichaamrespons veroorzaakt is onbekend. In een vorige studie is uitgekomen dat de kleine klontjes waarschijnlijk een rol kunnen spelen in de antilichaamrespons. Met deze studie willen de onderzoekers dit valideren.

Doel/hypothese: Insuline medicijnen bevatten vaak klontjes. De onderzoekers willen bevestigen dat de klontjes een antilichaamrespons tegen insuline kunnen veroorzaken.

Opzet van onderzoek: Genetisch gemodificeerde muizen worden behandeld met niet geklonterd en 1 geklonterde insuline oplossing. De oplossingen worden geïnjecteerd voor 6 weken lang met 3 injecties/week. Bloed wordt afgenomen op verschillende tijdstippen voor, tijdens en na de injecties om te testen op antilichamen tegen de insuline. In tegenstelling tot gepubliceerd onderzoek wordt geen adjudant gebruikt, dit is een schadelijke stof voor de muizen die de antilichaamrespons stimuleert. Door deze stof niet te gebruiken kan het ongerief verlaagd worden en denken de onderzoekers een muismodel te hebben dat beter overeenkomt met patiënten die ook niet met deze schadelijke stoffen behandeld worden.

Titel studie: The efficacy of Safe Shunt Flow Control Technology device to improve patency of porcine arteriovenous vascular access for hemodialysis
DEC nummer: 2011.II.09.146

Het verbeteren van de vasculaire toegang ten behoeve van hemodialyse met behulp van Safe Shunt Flow Control Technology

Achtergrond: Wanneer de nieren niet goed meer functioneren is het van levensbelang dat deze functie wordt overgenomen door bijvoorbeeld het gebruik van een extern apparaat(hemodialyse). Hiervoor moet eerst operatief een verbinding worden tussen twee bloedvaten. Helaas ontstaan er in deze verbinding frequent vernauwingen die worden veroorzaakt door de veranderde stroomeigenschappen van het bloed. Het voorkomen van deze veranderde stroomeigenschappen is helaas niet mogelijk, maar het verminderen hiervan tussen de behandelingen door is wel mogelijk door gebruik te maken van een implanteerbaar regelmechanisme (ID-SSCT) die de grootte van het bloedvat en hiermee de stroomeigenschappen kan reguleren.

Doel/hypothese: Het gebruik van de SD-SSCT zal leiden tot een vermindering van vaatvernauwingen.

Opzet van onderzoek: Er zal in het varken aan beide kanten een verbinding gemaakt worden tussen twee in de hals gelegen bloedvaten met behulp van een kunststof vat. Aan een van de zijde zal ook een ID-SSCT rondom het kunststof vat aangebracht worden die, nadat is vastgesteld hoeveel bloed er door de verbinding stroomt (capaciteit), wordt geactiveerd/ingesteld om deze hoeveelheid te reduceren tot 70%, 50% en 0% van de uitgangswaarde. Na 8 weken wordt de capaciteit van het bloedvat gemeten en worden de betreffende bloedvaten in z'n geheel uitgenomen om de vaatvernauwingen te meten en te vergelijken.

Titel studie: The role of Mac-1 in leukocyte functioning
DEC nummer: 2011.II.09.147 (was 2010.II.04.076)

De rol van het eiwit Mac-1 in de afweer tegen het griepvirus

Achtergrond: Het griepvirus eist jaarlijks veel levens. Zeker tijdens een wereldwijde uitbraak zoals de Mexicaanse griep worden veel mensen ziek door het griepvirus.

Tijdens een eerder project van deze groep is gebleken dat het remmen van een lichaamseigen eiwit, genaamd Mac-1, het verloop van de ziekte minder ernstig maakt. In tegenstelling tot deze resultaten is het ziekteproces in muizen zonder dit eiwit juist ernstiger. Deze bevindingen maken duidelijk dat Mac-1 een belangrijke rol speelt in het verloop van ziekte na besmetting met het griepvirus. Hoe Mac-1 dat doet is echter nog niet duidelijk en dat willen wij met dit project ophelderen.

Doel/hypothese: Uitzoeken op wat voor manier het eiwit Mac-1 betrokken is bij de afweer tegen het griepvirus door middel van experimenten met de immuuncellen van muizen die dit eiwit niet hebben.

Daarnaast willen de onderzoekers een nieuwe methode testen om deze immuuncellen zuiver uit de muizen te halen. Deze nieuwe methode zou cellen minder verstoren dan de oude en daardoor meer betrouwbare resultaten geven.

Opzet van onderzoek: De muizen zonder Mac-1 worden door de eigen afdeling gefokt. Bij deze fok blijven dieren over die niet kunnen worden gebruikt voor onderzoek. De witte bloedcellen van deze dieren zijn echter nog wel bruikbaar. Daarom worden de witte bloedcellen direct nadat de muis is gedood uit het beenmerg van dit dier gehaald. Vervolgens kunnen daarmee allerlei experimenten worden gedaan om het functioneren van deze cellen te onderzoeken. Bijvoorbeeld hoe snel deze cellen bacteriën opruimen, hoe snel ze zich naar bacteriën verplaatsen etc.

Ook zal het beenmerg van een aantal muizen worden gebruikt om een nieuwe manier te testen om witte bloedcellen op te zuiveren.

Titel studie: The role of ST2 in perfusion recovery DEC nummer: 2011.II.09.148 (was 2010.II.11.206)

De rol van ST2 op het herstellen van de bloedstroom

Achtergrond: Vaatgroei 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 stofje dat vaatgroei remt. De onderzoekers denken dat in afwezigheid van de receptor van IL-33 (ST2) er meer vaten zullen groeien.

Doel/hypothese: Onderzoeken wat voor rol ST2 speelt tijdens 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. Het doel van deze studie is onderzoeken of het ingrijpen op de IL-33/ST2 signaleringsroute 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. Muizen die geen receptor voor IL-33 hebben zullen een afsluiting van de beenslagader ondergaan. Het groeien van de bloedvaten zal hierdoor extra gestimuleerd worden. Daarna kunnen de onderzoekers in het weefsel kijken om er achter te komen hoe de bloedvaten precies groeien.

Titel studie: Kan kinetiek van exogeen ijzer na toediening van complexe ijzerproducten met behulp van MRI worden bestudeerd? DEC nummer: 2011.II.09.149

Volgen van ijzer in ratten met behulp van MRI

Achtergrond: Patiënten met ijzertekort worden meestal behandeld met ijzerinjecties. Het nadeel van deze behandeling is dat het ijzer schadelijk is voor het hart, de lever en de nieren. Wij willen bestuderen waarom dat is. We denken dat na injectie het ijzer snel ophoopt in deze organen en daarom schadelijk is. In dit experiment willen we een nieuwe methode opzetten om ijzer na injectie te kunnen volgen in verschillende organen in ratten met behulp van MRI. Dit heeft als voordeel boven de huidige methode dat er geen gebruik gemaakt hoeft te worden van radioactieve labeling en veel minder ratten nodig zijn voor experimenten.

Doel/hypothese: Bestuderen of ijzer op orgaanniveau gevolgd kan worden in ratten met behulp van MRI.

Opzet van onderzoek: 3 Ratten worden i.v. geïnjecteerd met het ijzerproduct Venofer (40 mg/kg dosis). Voor en op verschillende tijdstippen na injectie worden de ratten onder verdoving in het MRI apparaat gebracht en wordt de relatieve hoeveelheid ijzer in de organen getest. Na 24 uur worden de ratten gedood.

Titel studie: 3D tissue engineering for myocardial repair DEC nummer: 2011.II.09.150 (was 2009.II.10.113)

3 Dimensionale weefsel print technologie om schade aan het hart te herstellen

Achtergrond: Een hart infarct (MI) ontstaat doordat een gedeelte van het hart niet genoeg bloed krijgt (meestal door vaatvernauwing ten gevolge van aderverkalking). Dit deel van het hart sterft daardoor af en er wordt een litteken gevormd. Hartspiercellen zijn gespecialiseerde cellen die hun vermogen om zich te vermenigvuldigen voor een groot deel verloren hebben. Herstel van het infarct is hierdoor niet mogelijk en het litteken is dus van permanent karakter waardoor de pompkracht van het hart verminderd. Stamcellen zijn cellen die zeer goed kunnen delen en kunnen differentiëren in verschillende soorten gespecialiseerde cellen, zoals de hartcel.

Doel/hypothese: Het gebruik van stam cellen zou kunnen resulteren in de vorming van hartcellen die het litteken vervangen en zo de hartfunctie verbeteren. Het doel is om door middel van het maken van een weefsel strip de pompfunctie van het hart te verbeteren.

Opzet van onderzoek: Hartcellen worden alleen of samen met vaatwand vormende cellen in een geprinte dragende structuur gebracht en aangebracht op het beschadigde deel van het muizenhart. Er wordt gekeken of deze weefselstrips integreren met het bestaande hartweefsel en ze een gunstig effect hebben op het functioneren van het hart. In kweek modellen hebben de onderzoekers laten zien dat zij deze geprinte structuren kunnen maken en nu is een muizenmodel nodig om te kunnen inschatten of deze technologie gebruikt kan worden voor hartschade. Hiervoor is geen ander model beschikbaar.

Titel studie: Subcutaneous implantation of medical devices for developing a tissue engineered blood vessel DEC nummer: 2011.II.09.151

Testen van onderhuids implantatiemateriaal voor het ontwikkelen van een tissue engineered bloedvat

Achtergrond: Patiënten met nierfalen zijn afhankelijk van een kunstnier (hemodialyse) voor de zuivering van afvalstoffen uit het bloed. Om het bloed van de patiënt naar de kunstnier te vervoeren, en na zuivering weer terug naar de bloedbaan van de patiënt, is een kunstmatig aangelegde vaatverbinding tussen 2 bloedvaten nodig. Helaas raakt die vaatverbinding vaak ernstig vernauwd, waardoor het niet meer goed bruikbaar is.

Doel van dit onderzoek is om in het lichaam van de patiënt zelf een tissue engineered (het maken van levend weefsel) bloedvat te maken dat gebruikt kan worden voor de vaattoegang van hemodialyse, en zo een duurzamere vaattoegang te creëren.

Doel/hypothese: De onderzoekers maken gebruik van een afweerreactie van het lichaam tegen een onderhuids ingebracht plastic staafje. Hierdoor ontstaat een soort bindweefselcapsule om de staaf. Na verwijdering van het staafje blijft de buisvormige weefselcapsule over, dat essentiële bouwstoffen voor een bloedvat bevat. Nadat dit weefsel in de bloedbaan wordt getransplanteerd, ontwikkelt het zich tot een volwaardig bloedvat.

Opzet van onderzoek: Eerst worden verschillende speciaal voor dit onderzoek ontwikkelde plastic staafjes onderhuids ingebracht om te kijken welke de beste weefselreactie vormt en vervolgens kort als bloedvat in de bloedbaan getest. De omstandigheden van de bloeddruk en bloedflow in de bloedvaten en de complexe afweerreactie die voor deze testen nodig zijn, zijn niet goed in het laboratorium na te bootsen.

Titel studie: Mechanism of action of CD38 antibodies in vivo DEC nummer: 2011.II.09.152 (was 2009.II.11.119)

Werkingsmechanismes van antitumor antistoffen

Achtergrond: Antistoftherapie is een nieuwe behandelingsmethode voor kankerpatiënten. Het van belang meer te weten te komen over het werkingsmechanisme van antistoffen. Antistoffen kunnen op meerdere manier de tumor doden. Ze kunnen direct de tumorcel doden door het binden aan hun target. Daarnaast kunnen antistoffen immuun cellen of immuun eiwitten activeren die ervoor zorgen dat de tumor gedood wordt. Echter, het is nog niet bekend welke mechanisme het meest belangrijk is in de patiënt.

Doel/hypothese: Beter inzicht te krijgen in de werkingmechanismen van antitumor CD38 antistoffen tegen multiple myeloma, dat kan leiden tot betere therapie.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers gaan in een door ons opgezette muis tumormodel mechanismes van CD38 antistoffen bestuderen. Door het gebruiken van verschillende muizenlijnen, die bepaalde receptoren missen kunnen zij de rol van deze moleculen aantonen.

De mechanismes van antistoftherapie zijn erg complex en kunnen niet bestudeerd worden in een reageerbuis, alleen in een levend muis.

Titel studie: Effects of GLP-1 cellbeads on myocardial infarction

DEC nummer: 2011.II.09.153 (was 2009.II.04.30)

Cellbeads voor behandeling van een hartinfarct

Achtergrond: Een hartinfarct leidt in veel gevallen tot een duidelijke afname van de hartfunctie door het afsterven van functioneel weefsel. Dit probeert men te voorkomen door mensen met een hartinfarct zo snel mogelijk aan een behandeling te helpen die de doorbloeding van het hart herstelt. Desondanks leidt een hartinfarct in veel patiënten tot een verminderde kwaliteit van leven door verminderde hartfunctie.

Doel/hypothese: Het doel van dit onderzoek is de behandeling van een hartinfarct en het voorkomen van een vermindering van de hartfunctie. Hiervoor worden bepaalde cellen toegediend, welke in het lichaam zelf een medicijn kunnen aanmaken dat de negatieve gevolgen van een hartinfarct kan verminderen.

Opzet van onderzoek: Varkens zullen worden behandeld met cellen, die GLP-1, een eiwit dat hartschade kan verminderen, aanmaken na een hartinfarct. Varkens zijn het beste vergelijkbaar met mensen met betrekking tot de gevolgen van een hartinfarct. In deze studie wordt gekeken naar de beste dosering van deze cellen, zodat de positieve effecten het meest duidelijk te zien zijn. Dit is een belangrijke stap op de weg naar een klinisch toepasbare behandeling.

Titel studie: Role of neutrophil MAC-1 in T-cell responses

DEC nummer: 2011.II.09.154 (was 2010.II.04.076)

De rol van MAC-1 op cellen van het aangeboren immuunsysteem in de reactie van het immuunsysteem op lichaamsvreemde eiwitten

Achtergrond: MAC-1 is een eiwit dat op vele cellen zit en vele functies heeft. In eerdere studies is laten zien dat muizen zonder MAC-1 zieker worden na influenza infectie. Influenza infectie zet het immuunsysteem aan en zorgt door een overdreven reactie op eiwitten van het virus en weefselschade. In dit project willen de onderzoekers aantonen dat neutrofielen (immuuncellen van het aangeboren immuunsysteem) de reactie op lichaamsvreemde eiwitten kan verminderen en de een controlerende rol kunnen spelen in het immuunsysteem.

Doel/hypothese: Het bestuderen van de rol van neutrofiel MAC-1 in de reactie van het immuunsysteem op lichaamsvreemde eiwitten

Opzet van onderzoek: Sommige immuuncellen vermeerderen zich in reactie op een lichaamsvreemd eiwit, deze immuuncellen zullen worden ingebracht in muizen met en zonder MAC-1. Na het inspuiten van het lichaamsvreemd eiwit gaan deze cellen zich vermeerderen. In muizen zonder MAC-1 is de rem weg en zullen de cellen zich meer vermeerderen. Dit kan geremd worden door andere immuuncellen (van het aangeboren immuunsysteem met MAC-1 in deze muizen in te spuiten).

Titel studie: Gender effect on the CD200R-controlled immune regulation DEC nummer: 2011.II.09.155

De invloed van het geslacht op CD200R geregleerde immuun regulatie

Achtergrond: Afweerreacties verschillen tussen mannen en vrouwen. Vrouwen reageren sterker op virale infecties, wat een snellere verwijdering van het virus tot gevolg heeft maar wat ook kan leiden tot heftigere ziekte verschijnselen. Hoe dit precies ontstaat is niet bekend. Het afweersysteem wordt onder controle gehouden door remmende receptoren. Uit studies is gebleken dat de afwezigheid van zo'n receptor het geslachtsverschil versterkt. Dit is zeer relevant omdat het blokkeren van dit soort receptoren wordt uitgetest als therapie bij kanker. De resultaten wijzen er op dat met name in vrouwen dit tot bijwerkingen zou kunnen leiden in geval van een virale infectie.

Doel/hypothese: Het doel van deze experimenten is het ophelderen van het mechanisme waarmee de combinatie van geslacht en remmende receptoren de uitkomst van virale infecties bepaalt. De onderzoekers gaan onderzoeken of het geslachtseffect gestuurd wordt door hormonen die geproduceerd worden in de geslachtsorganen.

Opzet van onderzoek: In de eerste set experimenten zullen zij de afweerrespons bestuderen van gewone muizen, en muizen waarvan zij de geslachtsorganen (de eierstokken en testikels) verwijderd hebben, na infecteren met muis hepatitis virus. In de tweede set experimenten doen de onderzoekers hetzelfde maar dan met het griep virus. Tenslotte onderzoeken zij het effect van een specifieke remmende receptor in combinatie met de aan- of afwezigheid van geslachtshormonen.

Titel studie: Role of MAC-1 in the development of antiviral immunity to influenza DEC nummer: 2011.II.09.156

De rol van MAC-1 tijdens influenza infectie

Achtergrond: MAC-1 is een eiwit dat op vele cellen zit en vele functies heeft. Eerder is aangetoond dat muizen zonder MAC-1 zieker worden na influenza infectie. Influenza infectie zet het immuunsysteem aan en zorgt door een overdreven reactie op het virus en weefselschade. In dit project wordt uitgezocht welke afweercellen met MAC-1 op het oppervlak verantwoordelijk zijn de bescherming na influenza infectie en hoe deze cellen 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 kan bestudeerd worden welke cel (via MAC-1) zorgt voor de bescherming tegen ziekte bij influenza.

Deze experimenten kunnen alleen in proefdieren gedaan worden omdat er nog te weinig bekend is over hoe het afweersysteem reageert op een virusinfectie.

Titel studie: Evaluatie van de behandeling van bloed-geïnduceerde gewrichtsschade met deferasirox DEC nummer: 2011.II.09.157

Nederlandse titel: Onderzoek naar de effecten van de behandeling van gewrichtsbloedingen bij haemofilie muizen met het ijzer verwijderende geneesmiddel deferasirox

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 gewrichts-

schade. Bloed bevat veel ijzer en het is bekend dat juist dit ijzer ontsteking en schade aan het gewricht geeft. Deferasirox is een bestaand medicijn dat het ijzergehalte in het lichaam kan verminderen maar nog niet gebruikt wordt bij de behandeling van gewrichtsbloedingen bij hemofilie patiënten.

Doel/hypothese: Het doel van dit onderzoek is om na te gaan of behandeling met deferasirox ijzerstapeling en daarmee gewrichtsschade, voorkomt in haemofilie A muizen met een gewrichtsbloeding.

Opzet van onderzoek: Om dit te kunnen onderzoeken wordt er een kniegewrichtsbloeding opgewekt in haemofilie A muizen middels een naaldenprik onder algehele verdoving. Muizen worden dagelijks voorbehandeld gedurende acht weken met deferasirox of een nepmiddel. Vier weken na de kniebloeding wordt er gekeken naar de mate van ijzerstapeling in het gewricht en de mate van gewrichtsschade. Er wordt gebruik gemaakt van hemofilie A muizen omdat deze lijken op hemofilie A patiënten, omdat laboratoriumonderzoeken geen goed beeld geven van de werkelijke situatie en omdat het onderzoek voor hemofilie patiënten zelf vooralsnog te belastend en te gevaarlijk is.

Vergadering 19 oktober 2011

Titel studie: The role of complement activation during myocardial ischemia injury - determining the role of C3aR and C5aR on circulating cells and on cardiomyocytes in chimeric mice
DEC nummer: 2011.II.10.158

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 verwachting is 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: Er zal gebruik gemaakt worden 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, kan de rol van de receptoren onderzocht worden. Er zal worden gekeken naar verschillen in ontstekingsfactoren, ontstekingscellen, hartinfarctgrootte en hartfunctie. Middels beenmergtransplantaties kan men onderzoeken of de complementreceptoren op bloedcellen in de circulatie bijdragen aan ischemie/reperfusieschade of de receptoren in het hartweefsel zelf.

Titel studie: Onderzoek naar de rol van FcγReceptoren in de immuun respons tegen RSV na intranasale inoculatie van RSV immuun complexen
DEC nummer: 2011.II.10.159

Onderzoek naar de efficiëntie van een RSV specifieke immuun respons

Achtergrond: Infectie met Respiratoir Syncytieel Virus (RSV) veroorzaakt ernstige luchtweg klachten bij te vroeg geboren kinderen. Op het moment is er nog geen veilig en effectief vaccin beschikbaar en beschermt niet tegen een natuurlijke infectie. 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 immuun cellen kunnen antilichamen binden en zijn betrokken bij het genereren van een immuun respons. Een van deze moleculen zijn Fcγ receptoren.

Doel/hypothese: Het bestuderen van de fysiologische relevantie van Fcγ receptoren tijdens een RSV infectie in de aanwezigheid van antilichamen. De hypothese is dat immuun activatie in de aanwezigheid van antilichamen beter verloopt dan in de afwezigheid van antilichamen en dat Fcγ receptoren hierbij een rol spelen.

Opzet van onderzoek: De rol van FcReceptoren is uitvoerig bestudeerd in modelsystemen. Nu is het van belang voor toekomstig vaccin ontwikkeling om de meest efficiënte toedieningsroute in het lichaam te bestuderen in een fysiologisch systeem, omdat tijdens een infectie van de luchtwegen met RSV de hele long betrokken is bij het genereren van een immuun response en niet alleen de immuun cellen. Om deze reden maken de onderzoekers gebruik van wild type en Fcγ receptor knock-out muizen die vervolgens geïnoculeerd worden met RSV in de aan of afwezigheid van antilichamen.

Titel studie: Silencing van Protease Activated Receptors met siRNA in hemofilie arthropathie- een pilot studie
DEC nummer: 2011.II.10.160

Onderzoek naar de effecten van de behandeling van gewrichtsbloedingen bij haemofilie muizen middels het toedienen van Protease Activated Receptor blokerende medicijnen

Achtergrond: Hemofilie A en B zijn erfelijke stollingziekten 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 blijvende gewrichtsschade. Eerder hebben de onderzoekers laten zien dat na een kniebloeding veel van de stof plasmine wordt vrijgemaakt en dat plasmine kraakbeenschade geeft. Plasmine oefent zijn werking uit via Protease Activated receptors. Er bestaat de mogelijkheid om deze receptoren te blokkeren.

Doel/hypothese: Het doel van het onderzoek is om na te gaan of behandeling van een kniebloeding bij een hemofilie A muis met Protease Activated Receptor blokkerende middelen de gewrichtsschade die voorkomt in haemofilie A muizen door de aanwezigheid van plasmine kan voorkomen.

Opzet van onderzoek: Om dit te kunnen onderzoeken wordt er een kniegewrichtsbloeding opgewekt in haemofilie A muizen middels een naaldprik onder algehele verdoving. Muizen worden wekelijks behandeld gedurende vijf weken met Protease Activated Receptor blokkerende middelen of een nepmiddel. Vijf weken na de kniebloeding wordt er gekeken naar de mate van gewrichtsschade. Er wordt gebruik gemaakt van hemofilie A muizen omdat deze lijken op hemofilie A patiënten, omdat laboratoriumonderzoeken geen goed beeld geven van de werkelijke situatie, en omdat het onderzoek voor hemofilie patiënten zelf vooralsnog te belastend en te gevaarlijk is.

Titel studie: Behandeling van haemofilie arthropathie met amiloride
DEC nummer: 2011.II.10.161 (was 2010.II.03.058; 2010.II.11.205)

Onderzoek naar de effecten van de behandeling van gewrichtsbloedingen bij haemofilie muizen middels het toedienen van amiloride

Achtergrond: Hemofilie A en B zijn erfelijke stollingziekten 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 blijvende gewrichtsschade. Eerder hebben wij laten zien dat na een kniebloeding veel van de stof uPA wordt vrijgemaakt en dat er ontsteking van het synovium en kraakbeenschade optreedt. Er bestaat de mogelijkheid om uPA te blokkeren met amiloride.

Doel/hypothese: Het doel van het onderzoek is om na te gaan of behandeling van een kniebloeding bij een hemofilie A muis met amiloride de ontsteking van het synovium en de gewrichtsschade die voorkomt kan voorkomen.

Opzet van onderzoek: Om dit te kunnen onderzoeken wordt er een kniegewrichtsbloeding opgewekt in haemofilie A muizen middels een naaldprik onder algehele verdoving. Muizen worden behandeld gedurende vijf weken met amiloride of een nepmiddel. Vijf weken na de kniebloeding wordt er gekeken naar de mate van ontsteking van het synovium en gewrichtsschade. Er wordt gebruik gemaakt van hemofilie A muizen omdat deze lijken op hemofilie A patiënten, omdat laboratoriumonderzoeken geen goed beeld geven van de werkelijke situatie, en omdat het onderzoek voor hemofilie patiënten zelf vooralsnog te belastend en te gevaarlijk is.

**Titel studie: Influence of Connective Tissue Growth Factor (CTGF)
in renal injury with and without BMP7 treatment
DEC nummer: 2011.II.10.163 (was 2009.II.11.129)**

Bone Morphogenetic Protein 7 therapie bij muizen met verminderde Connective Tissue Growth Factor productie in het eenzijdig urineleider obstructie model voor nierziekte

Achtergrond: Nierziekten leiden bijna altijd tot verlittekening, met als gevolg afhankelijkheid van nierdialyse of niertransplantatie voor de patiënt. Bone Morphogenetic Protein 7 (BMP7) is een eiwit waarvan bewezen is dat het in proefdieren deze verlittekening kan voorkomen. Bij BMP7 therapie daalde ook de hoeveelheid Connective Tissue Growth Factor (CTGF), een eiwit waarvan al bekend was dat het een sterke invloed uitoefend op de ontwikkeling van niervertiltekening. Nog grotendeels onbekend is hoe BMP7 een invloed heeft op de CTGF productie en functie.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen aantonen dat BMP7 een direct effect heeft op de effecten van CTGF en hiermee de vermindering van nier verlittekening verzorgt.

Opzet van onderzoek: In het onderzoek willen zij gebruik maken van muizen die maar de helft van de normale hoeveelheid CTGF kunnen maken. Ze obstrueren aan één zijde de urine leiders van deze muizen en verdelen hen in twee groepen. Bij een groep muizen dienen de onderzoekers BMP7 toe en bij de andere groep niet. Hierna wordt het verschil in de ontstane nierschade door de obstructie tussen deze twee groepen vergeleken met het verschil van muizen met normale hoeveelheden CTGF. Omdat onze muizen van tevoren al minder CTGF hebben wordt dan ook minder afname in schade ten gevolge van BMP7 injectie verwacht. Helaas is het nog niet mogelijk nierschade en verlittekening goed na te bootsen met celkweek technieken.

**Titel studie: An efficient novel immunization method using a mouse lymphoma cell line
DEC nummer: 2011.II.10.164 (was 2011.II.04.066, 2010.II.06.115, 2009.II.06.048)**

Mechanismen van een nieuwe immunisatiemethode

Achtergrond: Antistoftherapie is een belangrijke nieuwe behandelingsmethode van kankerpatiënten.

Monoklonale antistoffen zijn meestal ontwikkeld in de muis door middel van immunisatie. Succesvol 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, een oppervlakte molecuul op kankercellen. CD20 is tevens het meest gebruikte target van klinische antistoffen tegen lymfomas. Meer efficiënte immunisatiemethodes zijn dus hard nodig.

Doel/hypothese: De onderzoekers hebben recentelijk een muis tumorcellijn gegenereerd die de humane CD20 tot expressie brengt. Gezien is, 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 worden de mechanismen van dit sterke immunisatie uitgezocht.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers gaan de mechanismen van het immunisatie effect ophelderen door de lymfomacellen in te spuiten in genetisch gemodificeerde muizenstammen. Hierdoor zal een beter inzicht verkregen worden, wat het ontwikkelen van nieuwe, superieure, antistoffen voor klinische toepassing zal bevorderen. Dit onderzoek kan alleen in muizen gebeuren, in vitro is niet mogelijk. Wel zullen zoveel mogelijk analyses in vitro worden gedaan.

Titel studie: Behandeling van bloed-geïnduceerde gewrichtsschade met IL-4 en IL-10 DEC nummer: 2011.II.10.165

Onderzoek naar de effecten van de behandeling van gewrichtsbloedingen bij hemofilie muizen met IL-4 en IL-10

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 bleedingsneiging. Bloedingen treden spontaan en na trauma op, met name in de gewrichten. Bloed in het gewricht leidt tot gewrichtsontsteking en blijvende gewrichtsschade (afbraak van kraakbeen). De lichaamseigen cytokines interleukine (IL)-4 en IL-10 kunnen ontsteking remmen. Daarnaast is in het laboratorium aangetoond dat ze ook beschermen tegen de schadelijke effecten van bloed rechtstreeks op kraakbeen.

Doel/hypothese: Het doel van het onderzoek is of behandeling met IL-4 en IL-10 gewrichtsontsteking en afbraak voorkomt in hemofilie A muizen met een gewrichtsbloeding.

Opzet van onderzoek: Om dit te kunnen onderzoeken wordt er een kniegewrichtsbloeding opgewekt in hemofilie A muizen middels een naaldprik onder algehele verdoving. Tegelijkertijd wordt er IL-4 en IL-10 geïnjecteerd in de gewrichtsholte. Een dag, twee weken en vier weken na de kniebloeding wordt er gekeken naar de mate van ontsteking en gewrichtsschade. Er wordt gebruik gemaakt van hemofilie A muizen omdat deze lijken op hemofilie A patiënten, omdat laboratoriumonderzoeken geen goed beeld geven van de werkelijke situatie en omdat het onderzoek voor hemofilie patiënten zelf vooralsnog te belastend en te gevaarlijk is.

Titel studie: Is er een rol voor het plasma eiwit Beta2-glycoproteïne I in de regulatie van de innate immuunrespons op bacteriële infecties DEC nummer: 2011.II.10.166

Een mogelijk rol voor $\beta 2$ –GPI in het onderdrukken van het aangeboren immuunsysteem

Achtergrond: $\beta 2$ –GPI is een eiwit dat bloed in het lichaam circuleert in een relatief hoge concentratie. Tot op heden is voor $\beta 2$ –GPI, geen functie bekend. Echter, uit onderzoek is gebleken dat het mogelijk een remmende werking heeft op de reactie van het lichaam bij blootstelling aan bacteriën (immunologische reactie). Van het immuunsysteem is bekend dat het in een aantal gevallen te agressief reageert en dat het lichaam juist door deze agressieve reactie veel schade oploopt. De remmende werking van $\beta 2$ –GPI wordt waarschijnlijk veroorzaakt doordat het bindt aan een bestanddeel van de bacteriën (LPS) waar ons immuun systeem sterk op reageert.

Hoe deze remmende werking precies werkt is nog niet bekend.

Doel/hypothese: Doel: Het onderzoeken van de rol van het bloedeiwit $\beta 2$ –GPI in een reactie van het lichaam op bacteriële infecties

Hypothese: Muizen zonder $\beta 2$ -GPI zullen waarschijnlijk heftiger reageren op LPS injectie en waarschijnlijk dus ook op bacteriële infecties (LPS is een belangrijk bestanddeel van de celwand van bacteriën en tevens één van de belangrijkste veroorzakers van de immunologische reactie).

Opzet van onderzoek: In een groep muizen zal men $\beta 2$ –GPI weghalen zodat dit eiwit niet meer aanwezig is in het bloed. In een andere groep muizen wordt dezelfde procedure herhaald zonder $\beta 2$ –GPI te verwijderen. Door deze twee groepen muizen bloot te stellen aan bacteriële bestanddelen die een immuunreactie zullen veroorzaken, kunnen de onderzoekers heel specifiek kijken naar de verschillen tussen muizen die wel $\beta 2$ –GPI hebben en muizen die geen, of heel weinig, $\beta 2$ –GPI hebben. Hierbij wordt gekeken naar temperatuurdaling en klinische scores.

Titel studie: Pre-klinische validatie, reproduceerbaarheid en translatie naar groot proefdiermodel van anti-EDA antilichaam behandeling na hartinfarct
DEC nummer: 2011.II.10.167 (was 2009.II.03.018)

Anti-EDA behandeling: de ontwikkeling van een nieuw medicijn om hartfunctie te verbeteren en kans op hartfalen te verkleinen na een hartaanval

Achtergrond: Tijdens het herstel na een hartaanval wordt er tijdelijk een eiwit genaamd “EDA” afgezet in het hart, die kwaadaardige activatie geeft van witte bloedcellen en steuncellen. Hierdoor ontstaat vergroting en slecht functioneren van het hart. Dit wordt hartfalen genoemd en geeft een zeer slechte kwaliteit van leven en verhoogt de kans op overlijden. De onderzoekers hebben in muizen aangetoond dat wanneer we de biologische activiteit van EDA remmen, de hartfunctie en overleving in de behandelde dieren verbeterd. Nu willen zij een nieuw medicijn ontwikkelen die EDA als aangrijpingspunt heeft. Hiervoor dienen experimenten uitgevoerd te worden die de betrouwbaarheid, herhaalbaarheid en vertaling naar de mens toetsen.

Doel/hypothese: Het doel is om een nieuw medicijn te ontwikkelen om hartfalen na een hartinfarct te voorkomen. Hiervoor dient de effectiviteit en betrouwbaarheid van anti-EDA antistoffen in zowel kleine als grote proefdiermodellen aangetoond te worden.

Opzet van onderzoek: Het onderzoek is trapsgewijs opgezet. Dit houdt in dat de volgende stap pas gezet kan worden wanneer eerdere proeven succesvol afgerond zijn. Allereerst wordt de optimale dosering bepaald in de muis. Hierna zullen de onderzoekers deze dosering gebruiken om de effectiviteit te herhalen in ratten. Tegelijkertijd zullen zij in varkens bepalen wanneer EDA in het aangedane hart opkomt om zodoende de optimale tijdstip te bepalen voor de behandeling. Wanneer de proeven met ratten succesvol is en zij het tijdsverloop van EDA afzetting in het varken hebben bepaald, zullen zij overgaan op anti-EDA behandeling in het varken.

Titel studie: Bioactieve scaffold materials in small and large animals
DEC nummer: 2011.II.10.168 (was 2011.II.04.074)

Ontwikkeling van een nieuwsaortaklep prothese

Achtergrond: Aortaklep afwijkingen, komen steeds vaker voor. Meestal moet de zieke klep worden vervangen. De bestaande klep prothesen zijn levensreddend maar verre van ideaal. De kunstklep gaat lang mee maar de patiënt moet levenslang bloedverdunners 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: Het uiteindelijke doel is een mal in de vorm van een hartklep te implanteren. Deze mal is van materiaal gemaakt dat sterk genoeg is om als klep te functioneren en bovendien in staat is cellen aan te trekken en te laten hechten. Als deze cellen zich hebben gehecht gaan ze het weefsel produceren wat noodzakelijk is voor klepweefsel. Als het klepweefsel sterk genoeg is zal de mal worden afgebroken.

Opzet van onderzoek: Samen met de TU/e wordt er een mal ontwikkeld die kan functioneren als een klep, cellen kan binden en kan degraderen. In de voorgaande studie is onderzocht of de mal wordt afgestoten.

Hiernaast wordt een klein dier (rat) onderzocht of de mal specifieke cellen, die nodig zijn voor het maken van een hartklep, kan binden. Nu wordt gekeken of deze specifieke cel binding ook kan worden bewerkstelligd in een groot dier (schaap). Voor de vertaling van laboratoriumonderzoek naar de kliniek is het nodig om de mal in dieren te testen. op deze manier kan de klep geoptimaliseerd worden voordat deze in mensen wordt geïmplant.

Titel studie: Het effect van nanoparticles op de antigeen presenterende cellen en CD4+ T-cellen van het nasaal mucosaal immuun systeem; Functie en fenotype in detail
DEC nummer: 2011.II.10.169 (was 2009.II.08.075)

Ontwikkeling van nieuwe nasale nanopartikel vaccins voor de behandeling van auto-immuunziekten en het voorkomen van infectie ziekten

Achtergrond: Met deze studie willen de onderzoekers de opname van de peptide verbeteren door de peptide te combineren met vaccine delivery systemen (nanopartikels). Nanopartikel zijn biologisch afbreekbare vaccin deeltjes waarin een antigeen kan worden ingebouwd. Het voordeel van deze nanopartikels is dat ze de opname van antigeen door de antigeen presenterende cel vergroten.

Doel/hypothese: Met deze studie willen de onderzoekers beter in kaart brengen hoe nanopartikels de gewenste immuun response kunnen aansturen na nasale toediening. Met deze studie willen zij het effect van nanopartikel vaccinatie op de T-cel response en de antigeen presenterende cellen bestuderen na nasale vaccinatie. Deze kennis zal bijdragen aan een betere ontwikkeling van nasale vaccins

Opzet van onderzoek:

1. OVA-specifieke T-cel transfer studies worden uitgevoerd om de T lymfocyten te karakteriseren die na nasale behandeling met nanopartikels geïnduceerd worden.
2. Muizen worden behandeld met verschillende nanopartikels om de opname door en het effect op de antigeen presenterende cellen in de muis te bestuderen.

Vergadering 16 november 2011

Titel studie: Cardiologische en Cardiothoracale onderwijs projecten

DEC nummer: 2011.II.11.173

Cardiologische en Cardiothoracale onderwijs projecten

Achtergrond/leerdoel/doelgroep: De cardiologische en hartchirurgische zorg wordt steeds technischer en complexer, met name vanwege de door de patiënten gewenste minder invasieve nieuwe behandelingsmethoden. Onderwijs/vaardigheidstraining wordt gegeven door ervaren docenten voor medisch specialisten en voor ondersteunend personeel. Het leerdoel is dat (minimaal invasieve) innovatieve complexe cardiologische en cardiothoracale behandelingstechnieken en (diagnostische) methodes met voldoende vaardigheid aangeleerd wordt om nadien veilig in de mens te kunnen worden toegepast. In geval van complicaties die kunstmatig kunnen worden veroorzaakt, kan de medisch specialist samen met het team de juiste beslissingen leren nemen.

Opzet van het onderwijs: De proefdieren (varken en schaap) waarvan het hart en circulatie sterk vergelijkbaar is met die van de mens ondergaan onder volledige narcose nauwgezet dezelfde ingreep/diagnostisch onderzoek zoals die bij de patiënt zal worden toegepast. Het betreft ingrepen aan de (krans)slagaderen, kleppen, de hartspier en de longen. De (minder invasieve) omstandigheden met de te verwachten operationele problemen worden protocollair nagebootst. Nadien kan het weefsel en de ingreep (bijvoorbeeld klepprothese inhechten, de bypass) op de correctheid van toepassing worden gecontroleerd zodat de behandelaars hun werkwijze teruggekoppeld krijgen. Waar mogelijk zal voorafgaand aan het onderwijs in het proefdier training gegeven worden met een (computer)simulatie, een slachthuishart en (kunst) bloedvaten.

Titel studie: The effect of BMP6 in the age related differential response to kidney injury in the Unilateral Ureteral Obstruction model

DEC nummer: 2011.II.11.174 (was 2009.II.11.129)

Onderzoek naar de invloed van het signaal eiwit „Bone Morphogenetic Protein 6“ binnen het verschil in de ontwikkeling van nierschade en verlittekening tussen jonge en oude muizen

Achtergrond: Nierschade leidt tot nierverlittekening bij vrijwel alle patiënten. Nu is gebleken dat de groep patiënten die zich presenteert met nierschade niet alleen steeds groter, maar ook steeds ouder wordt en dat met een hogere leeftijd het beloop van de nierschade ook ernstiger is. De onderzoekers hebben deze verschillen in eerder onderzoek ook teruggevonden in muizen waarbij zij eenzijdig de urineleider hebben afgebonden (een Unilaterale Ureter Obstructie - UUU). Hierbij vonden zij tevens dat de hoeveelheden van het eiwit Bone morphogenetic protein 6 (of gewoon BMP6) verschillend waren tussen jonge en oude muizen. Van BMP6 is bekend dat deze factor beschermend werkt op nieren bij schade. Nu willen zij onderzoeken hoe belangrijk BMP6 precies is door gebruik te maken van muizen zonder eigen BMP6 productie. Hiervoor hebben de onderzoekers genetisch aangepaste muizen tot onze beschikking waar in het erfelijk materiaal met daarop de informatie voor de BMP6 productie niet meer in het DNA zit.

Doel/hypothese: Verwacht wordt dat het verschil tussen jonge en oude muizen wegvalt op het moment dat er geen BMP6 meer aanwezig is. De onderzoekers gaan het verschil tussen jong en oud in gezonde muizen vergelijken met het verschil tussen jong en oud in BMP6 deficiënte muizen. Omdat zij denken dat BMP6 de verantwoordelijke factor is voor het verschil tussen jong en oud in de gezonde muizen denken zij dat in de BMP6 deficiënte muizen er geen verschil is tussen de jonge en oude muizen na eenzijdige urineleider obstructie.

Opzet van onderzoek: Er zal een obstructie uitgevoerd worden op een nier bij deze muizen. Door deze obstructie kan de urine niet meer de nier uit stromen en zal er een verhoogde druk in de nier ontstaan. Deze verhoogde druk leidt tot schade en uiteindelijk tot verlittekening van de nier. Het verschil in ernst van deze schade tussen de gezonde jonge en

gezonde oude muizen wordt vergeleken met het verschil in ernst tussen de BMP6 deficiënte jonge en oude muizen. Omdat nierziekten erg complex zijn (dat wil zeggen met veel verschillende invloeden van specifieke celtypen, signalerings mechanismen etc.) is het nog niet mogelijk om deze experimenten zonder proefdieren uit te voeren. Proefdieren zijn bij benadering het meest geschikt om een vergelijking te trekken tussen de ziekte in een experimentele omgeving en de ziekte bij humane patiënten.

Titel studie: Mechanisms of innate immunosenescence of aged mice during pneumococcal colonization

DEC nummer: 2011.II.11.175 (was 2009.II.10.107)

Mechanismen van aangeboren immunosenescence van oude muizen tijdens pneumokokken kolonisatie

Achtergrond: Longontsteking veroorzaakt door de pneumokokkenbacterie 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 hiervan de oorzaak is, maar de precieze defecten zijn onbekend. De onderzoekers hebben een belangrijk celtype van het immuunsysteem geïdentificeerd die bij muizen een rol speelt in deze gemeenschappelijke gebreken, namelijk de macrofaag. Macrofagen zijn nodig om de pneumokokken bacterie op te ruimen uit de neus-keelholte, zodat de bacterie niet kan vorderen naar de longen waar het infectie veroorzaakt. Voor het begrijpen van deze ontwikkeling naar longontsteking, is het tevens cruciaal om de interacties tussen de cellen van het epitheel en de bacterie te begrijpen. Ten slotte is ook het begrijpen van de interacties tussen de macrofagen in de neus-keelholte en de bacterie van groot belang, deze kennis zou kunnen bijdragen aan preventie strategieën voor ouderen.

Doel/hypothese: Het begrijpen van hoe in ouderen de gebreken van macrofagen of van de neus-keelholte kunnen lijden tot een langere pneumococcale kolonisatie en mogelijk tot een verhoogde gevoeligheid voor infectie.

Opzet van onderzoek: Het natuurlijk mechanisme van infectie is via asymptomatisch dragerschap in de neus-keelholte gevolgd door longontsteking. Om de gebeurtenissen die lijden tot longontsteking en deze complexe interactie tussen de bacterie en het verouderende immuunsysteem te kunnen begrijpen met al de verschillende facetten, moet een bejaard dier (een muis) worden gebruikt. Er zijn namelijk tevens geen cellijnen die het verouderingsproces kunnen nabootsen. Om hun individuele rol in de interactie te kunnen begrijpen, zullen de onderzoekers of immuuncellen van muizen gebruiken (macrophagen en neutrofielen) of zullen zij muizen koloniseren met bacteriën en de reactie van het epitheel van de neus-keelholte bestuderen door middel van gen expressie.

Titel studie: ICD algoritmen in het bestrijden van hartritmestoornissen

DEC nummer: 2011.II.11.176

Testen nieuwe rekenmethoden om het functioneren van pacemakers te verbeteren

Achtergrond: De huidige implanteerbare cardioverter defibrilators (ICD's, apparaatjes die aan patiënten kunnen worden gegeven die het risico lopen om te sterven aan een hartritmestoornis) die gebruikt worden om mensen met een hartritmestoornis te defibrilleren (schok geven in het hart om een hartritmestoornis te stoppen), zijn niet altijd betrouwbaar. Op basis van door hen ontwikkelde technieken en metingen willen de onderzoekers een nieuwe methode testen om de ICD's aan te sturen.

Doel/hypothese: Het zodanig verbeteren van de ICD's dat ze de hartritmestoornis voor zijn, zodat er niet of minder hoeft te worden gedefibrilleerd.

Opzet van onderzoek: In totaal willen zij 4 experimenten met deze honden doen, waarvan 3 onder volledige anesthesie.

In het eerste experiment zullen alle elektroden en de implanteerbare cardioverter defibrillator (ICD), samen met een nu nog noodzakelijke signaalversterker (REVEAL®) worden geïmplant. Ook zal tijdens dit eerste experiment de signaalgeleiding tussen de boezems en de kamers worden doorbroken (compleet chronisch AV-blok), wat tot een vertraging van het hartritme zal leiden. Dit is al eerder uitvoerig in andere protocollen aan bod gekomen en is onderdeel van het model om de honden gevoelig te maken voor ritmestoornissen.

Het volgende experiment zal een aritmogeniteitstest zijn, waarin onderzocht wordt of de hond inderdaad gevoelig is voor ritmestoornissen en tegelijk meten of we dat ook kunnen voorspellen / tegengaan met het nieuwe, te testen, systeem.

Het derde experiment is het enige wakkere experiment, waarbij zij met 2 verschillend werkende medicamenten gaan proberen om ritmestoornissen op te wekken. Wederom willen de onderzoekers dan kijken of zij deze kunnen waarnemen/voorspellen/voorkomen.

In het laatste experiment wordt de hond gedaan en willen zij zien of we de signalen die de onderzoekers meten met de elektroden kunnen terugkoppelen naar de traditionele, meer invasieve methode van meten.

Men kan deze experimenten alleen doen met honden, omdat de metingen die men wil doen alleen kunnen worden uitgevoerd in een intact dier, om alle parameters juist te kunnen registreren.

Titel studie: LPS vaccination: a new approach to prevent/reduce colibacillosis in broiler chickens DEC nummer: 2011.II.11.177

“Vaccinatie” van broilers met lipopolysaccharide (LPS) ter voorkoming en/of vermindering van colibacillose bij vleeskuikens

Achtergrond: De bacterie (E. coli) is een van de belangrijkste ziekteverwekkers bij vleeskuikens. Vleeskuikens worden bij besmetting met deze bacterie behandeld met antibiotica. Om antibiotica resistentie tegen te gaan wordt gezocht naar een alternatief: namelijk vaccinatie van broilers met deeltjes (LPS) van deze bacterie.

Doel/hypothese: Vaccinatie van vleeskuikens met deeltjes (LPS) van de E. coli bacterie voorkomt/ vermindert colibacillose bij vleeskuikens.

Opzet van onderzoek: Zeshonderd 1-dagskuikens worden in 6 gelijke groepen verdeeld. Op de tweede levensdag worden 4 groepen (400 kuikens) onder de huid ingespoten met verschillende doses van het LPS vaccin. Groep 5 krijgt een placebo inspuiting en groep 6 krijgt niets toegediend. Op de 10de levensdag krijgen de kuikens van de groepen 1 tot en met 5 (500 kuikens) in de luchtpijp een E. coli bacterie met een groot ziekteverwekkend vermogen toegediend. Groep 6 (controle groep) krijgt niets. Op de 17de levensdag worden de kuikens gedood en de schade die in het kuiken door deze bacterie is veroorzaakt, wordt in de verschillende groepen vastgesteld.

Titel studie: Role of leukotriene B4 (LTB4) in cardiac ischemia/reperfusion (I/R) injury DEC nummer: 2011.II.11.178 (was 2011.II.04.071)

LTB4 blokkade als een nieuwe mogelijke manier om de uiteindelijke grootte van een hartinfarct te verkleinen

Achtergrond: Leukotriene B4 (LTB4) is erg goed in staat om snel immuuncellen naar gebieden waar een zuurstoftekort bestaat, zoals in een hartinfarct, te lokken via het binden aan een receptor (BLT1). Na een hartinfarct (en na het weer openen van het afgesloten vat komen deze immuuncellen erg snel naar het gebied met dode cellen. Als dit teveel cellen zijn kan dit negatieve gevolgen hebben op de grootte van het uiteindelijk infarct en het remmen van deze immuuncellen zorgt voor kleinere infarcten.

Doel/hypothese: muizen die behandeld worden, waarbij de LTB4 niet meer kan binden aan z'n receptor (BLT1), zullen een kleiner hartinfarct krijgen dan onbehandelde muizen.

Opzet van onderzoek: de muizen zullen een hartinfarct krijgen, waarbij na een half uur het afgesloten vat weer geopend word. Daarna krijgt de helft wel de behandeling en de andere helft niet. Deze behandeling krijgen ze oraal toegediend. Helaas kan dit niet zonder proefdieren uitgevoerd worden omdat we de reactie van immuuncellen willen onderzoeken na een hartinfarct, hiervoor is een immuunsysteem in combinatie met een kloppend hart nodig, wat alleen te vinden is in levende dieren.

Titel studie: Een pilotstudy naar het mogelijk optreden van bronchoconstrictie na toediening van een NSAID en een corticosteroid bij kalveren met chronische luchtwegproblemen
DEC nummer: 2011.II.11.179

Een studie naar het mogelijk optreden van een versterkte benauwdheid na toediening twee typen pijnstillers bij benauwde kalveren

Achtergrond: Uit enkele onderzoeken van de geneeskunde van de mens blijkt dat een bepaalde pijnstiller bij astmatische mensen, extra benauwdheid veroorzaakt. Deze benauwdheid ontstaat door processen in het lichaam die zorgen dat de longen minder elastisch worden. In dit onderzoek wordt gekeken of dit verschijnsel ook optreedt bij reeds benauwde kalveren.

Doel/hypothese: In dit onderzoek wordt gekeken naar de mate van benauwdheid van chronisch benauwde kalveren na het toedienen van twee verschillende soorten pijnstillers. Verwacht wordt dat de elasticiteit van de longen zal afnemen na toediening van de te onderzoeken pijnstiller. Het andere medicijn veroorzaakt naar verwachting geen verandering in de longelasticiteit.

Opzet van onderzoek: Bij 6 kalveren worden 4 metingen uitgevoerd. Bij elke meting wordt een slang via de neus, de slokdarm ingebracht. In deze slang zit een drukmeter, zodat de verschillende krachten die de longen op de slokdarm uitoefenen kunnen worden gemeten. De twee medicijnen worden met een prik toegediend.

Het gebruik van kalveren is noodzakelijk, omdat in dit onderzoek specifiek wordt gekeken naar wat er gebeurt in een kalf.

Titel studie: Pilotstudy for testing the effectivity of bacteriophages against MRSA in experimentally infected pigs
DEC nummer: 2011.II.11.180

Pilot-experiment om te bepalen of faagtherapie (virussen die bacteriën doden) de hoeveelheid MRSA (ziekenhuisbacterie) in de neus van varkens kan terugdringen

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. Het is moeilijk deze bacterie te bestrijden en er worden verschillende middelen getest op effectiviteit. Gebruik van bacteriofagen (virussen die bacteriën kunnen doden) gericht tegen MRSA is een van de mogelijke benaderingen. In het laboratorium is het gemakkelijk MRSA te doden met deze fagen. In levende dieren zijn er echter problemen voorstelbaar waardoor deze afdoding van de bacterie minder goed verloopt en daarom willen de onderzoekers dit testen in varkens.

Doel/hypothese: Het doel van de studie is om te bepalen of er een vermindering van MRSA bacteriën in de neus van varkens is na behandeling met bacteriofagen.

Opzet van onderzoek: Biggen worden via een keizersnede geboren en in isolatoren gehuisvest zodat we zeker weten dat ze niet met Staphylococci uit de omgeving zijn besmet. Deze dieren worden in de isolator met Staphylococci besmet.

In twee voorgaande experimenten is gebleken dat dit experiment goed herhaalbaar is. Nadat de kolonisatie gestabiliseerd is, worden de dieren behandeld met een vloeibare gel waarin bacteriofagen zitten. Na (herhaalde) behandeling wordt een monster genomen met een wattenstaafje en de hoeveelheid MRSA bepaald. Er worden 2 groepen (van ieder 3 biggen in 1 isolator) behandeld met fagen en 2 groepen (van ieder 3 biggen in 1 isolator) behandeld met de gel zonder faag (controle groep). Dit experiment kan niet zonder proefdieren worden uitgevoerd (via bijvoorbeeld computersimulatie of laboratorium experimenten) omdat de effectiviteit in het levende dier getest moet worden (labexperimenten met deze fagen hebben reeds plaatsgevonden).

Vergadering 7 december 2011

Titel studie: De ontwikkeling van Atopische Dermatitis bij genetisch gepredisponeerde pups. DEC nummer: 2011.II.12.181

Achtergrond: Atopische dermatitis (AD) is een chronische huidaandoening welke veel bij de hond voorkomt. De aandoening wordt gekenmerkt door jeuk en huidontstekingen (vnl. roodheid) op specifieke plaatsen van het lichaam (snuit, oksels, liezen, voeten). De oorzaak is een allergische reactie op normaal gesproken onschadelijke deeltjes die in de omgeving voorkomen, zoals afkomstig van huisstofmijten (allergenen). Het afweersysteem van AD honden reageert hierop en maakt specifieke antilichamen aan. Binnen de ontstaanswijze van AD geldt een genetische aanleg in combinatie met herhaaldelijke blootstelling aan de allergenen op jonge leeftijd (jonger dan 4 maanden oud).

De blootstelling aan deze allergenen verloopt vnl. via het huidoppervlak. Dit is te meer onderzocht in honden met experimenteel geïnduceerde AD. Verder onderzoek naar de ontstaanswijze van AD bij de hond bij honden met een spontaan verkregen AD zal gedaan moeten worden om aan te tonen of het experimentele model weerspiegelt wat er daadwerkelijk immunologisch plaatsvindt.

De eerste symptomen van AD bij de hond worden gezien vanaf 4 maanden tot aan 7 jaar oud, waarbij 75% van de honden de eerste symptomen verkrijgt tussen de 1 en 3 jaar oud. Aangezien AD bij de hond een levenslange aandoening is, is het erg belangrijk dat een goede behandeling wordt ingesteld. De huidige behandelingsmethoden, bestaande uit prednisolon en cyclosporine A, kunnen op termijn ernstige bijwerkingen geven. Een andere behandelingsmethode is de zogenaamde allergeenspecifieke immunotherapie (ASIT: voorheen hyposensibilisatie of desensibilisatie). ASIT bestaat uit een serie onderhuidse injecties met een vloeistof die is samengesteld uit de oorzakelijke relevante allergenen. Bij ongeveer 70% van de behandelde honden met ASIT wordt een afname van de jeuk en huidontstekingen gezien van tenminste 50%. De variabiliteit in de effectiviteit van de huidige therapieën en het risico op bijwerkingen maakt dat er een groot belang bestaat voor honden met AD om de huidige behandelmethoden te verbeteren.

Doel/hypothese: Het doel van het experiment is het kijken naar de ontwikkeling van AD bij deze pups. Dit zal gedaan worden aan de hand van het bepalen van bepaalde markers in het bloed over het verloop van de ontwikkelingstijd.

Onder normale huishoudelijke omstandigheden worden pups blootgesteld aan huisstofmijten. Het betreffende nest pups (5 stuks) met genetische aanleg om AD te ontwikkelen, groeit op onder kennelomstandigheden. Vanuit hygiënisch oogpunt wordt de kennel regelmatig goed schoongemaakt, wat de blootstelling aan huisstofmijten kan verminderen. Het is daarom essentieel de pups al op jonge leeftijd herhaaldelijk aan huisstofmijten bloot te stellen.

Opzet van onderzoek: De pups zullen vanaf de speenleeftijd (7 weken) tot aan de leeftijd van 6 maanden een keer per 2 weken in een ruimte worden geplaatst gedurende een aantal uren welke verrijkt is met huisstofmijten. Daarnaast zal met regelmaat (maandelijks- drie maandelijks) bloed worden afgenomen. Dit wordt ingevroren, zodat op een later tijdstip gekeken kan worden binnen het nest (met toekomstig zieke en gezonde pups) of bepaalde genen belangrijk zijn bij de ontwikkeling van de ziekte en zo ja, op welke leeftijd deze een rol gaan spelen. De honden welke AD gaan ontwikkelen zullen in de toekomst tevens erg belangrijk zijn om verder onderzoek naar nieuwe therapieën voor deze aandoening uit te kunnen voeren (preklinische trial). Er bestaat geen goed alternatief model voor deze aandoening bij de hond.

Titel studie: Rol van interleukine 17 in de aangeboren afweer tegen RSV DEC nummer: 2011.II.12.182

Achtergrond: RSV veroorzaakt ernstige longontsteking in baby's. Dit komt overmatige slijm productie en doordat aan het begin van RSV infectie grote aantallen schadelijke cellen naar de longen komen. Door deze combinatie raken de longen verstopt en wordt longschade toegebracht, wat ernstige ademhalingsproblemen tot gevolg heeft. Op dit moment bestaat

er nog geen vaccin of medicijn tegen RSV of tegen de schadelijke afweer reactie. Uit eerdere observaties lijkt het dat een signaalstof, IL-17, verantwoordelijk is voor het aantrekken van de schadelijke cellen naar de longen toe.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is om IL-17 door middel van specifieke antilichamen uit de longen weg te halen tijdens de vroege RSV infectie. De onderzoekers verwachten dat de muizen hierdoor minder ziek worden.

Opzet van onderzoek: Twee dagen voor en op de dag van RSV infectie zelf geven de onderzoekers een injectie met anti-IL-17 antilichamen, zodat alle IL-17 vanaf de dag van infectie tot minimaal twee dagen na infectie uit het lichaam verwijderd is. Zij infecteren de muizen onder narcose in de neus, waarna zij ze op drie tijdstippen na infectie euthanaseren om verschillende parameters van het ziekteproces te onderzoeken. Omdat de longen tijdens infectie veel verschillende celtypen en signaalstoffen bevatten is het niet mogelijk het effect van het verwijderen van een van deze signaalstoffen tijdens infectie buiten het organisme te onderzoeken. Patiënten zijn hierbij uitgesloten vanwege het experimentele karakter van de toegepaste behandeling.

Titel studie: The impact of different immunosuppressants on the unwanted immune response against therapeutic interferon beta in immune tolerant mice

DEC nummer: 2011.II.12.183

Het effect van immuunrespons remmers op de afweerreactie tegen eiwitmedicijnen

Achtergrond: Eiwitten medicijnen beslaan ongeveer 30% van de medicijnen op de markt. Een groot nadeel van deze medicijnen is dat een gedeelte van de patiënten een afweerreactie tegen het medicijn vormt. Die reactie kan de werking neutraliseren en ernstige bijwerkingen geven. De onderzoekers onderzoeken waarom die afweerreactie ontstaat, en hoe zij deze kunnen verminderen. Patiënten die met eiwitmedicijnen en remmers van het immuunsysteem behandeld worden lijken minder vaak een afweerreactie te vormen. De onderzoekers willen testen of dit inderdaad het geval is een gecontroleerde proef met muizen die een goed model zijn voor de afweerreactie in patiënten.

Doel/hypothese: Bepalen of immuunrespons remmers de afweerreactie tegen eiwitmedicijn interferon bèta remmen.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers gebruiken genetisch gemodificeerde muizen die een goed model zijn voor de afweerreactie tegen het interferon bèta eiwitmedicijn in patiënten. Deze en controle muizen, worden voor 3 weken (5 injecties/week) behandeld met interferon bèta. Een gedeelte van de muizen wordt ook behandeld met een immuun remmer. Tijdens de 3 weken wordt bloed afgenomen en getest of het vormt van een afweerreactie tegen interferon bèta.

Titel studie: The impact of adjuvant on the unwanted immune response against therapeutic interferon beta in immune tolerant mice

DEC nummer: 2011.II.12.184

In hoeverre beïnvloeden adjuvantia de afweerreactie tegen eiwitmedicijnen

Achtergrond/doel/hypothese: Eiwittenmedicijnen beslaan ongeveer 30% van de medicijnen op de markt. Een groot nadeel van deze medicijnen is dat er een afweerreactie tegen gevormd kan worden. Deze reactie kan het medicijn inactief maken en zorgen voor ernstige bijwerkingen. De onderzoekers onderzoeken waarom die afweerreactie ontstaat. Een van de mogelijke redenen die vaak genoemd wordt is dat onzuiverheden in de medicijnen de afweerreactie kunnen stimuleren. Die onzuiverheden zouden als zogenoemde adjuvantia kunnen werken. Zij willen in dit experiment onderzoeken of adjuvantia inderdaad de afweerreactie tegen eiwitmedicijnen kunnen stimuleren.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers gebruiken genetisch gemodificeerde muizen die een goed model zijn voor patiënten als het gaat om het vormen van een afweerreactie tegen het eiwitmedicijn interferon bèta. Deze muizen en

controle muizen, zullen voor 3 weken met interferon bèta geïnjecteerd worden (5 injecties/week). Een gedeelte van de muizen wordt ook behandeld met een adjuvant. We willen verschillende adjuvantia testen. Bloed wordt op verschillende momenten tijdens de 3 weken afgenomen en getest op de afweerreactie tegen het eiwitmedicijn.

Titel studie: Optimalisatie B29 peptide vaccinatie tegen experimentele artritis DEC nummer: 2011.II.12.186

Nederlandse titel: De rol van regulatoire T cellen in reumatoïde artritis

Achtergrond: "Heat shock" eiwitten spelen een belangrijke rol in reuma. De onderzoekers onderzoeken afweercellen (regulatoire T cellen) die deze eiwitten herkennen. Wanneer deze afweercellen de heat shock eiwitten zien, helpen zij de ziekte onder controle te krijgen in het experimenteel reuma model

Doel/hypothese: De onderzoekers willen de immuunrepons in de chronische ontstekingsziekte reuma beïnvloeden door regulatoire T cellen te leren om dit te onderdrukken. Zij verwachten dat door het aanmaken van deze regulerende afweercellen in reumapatiënten (in dit geval muizen) de ziekte vermindert.

Opzet van onderzoek: Er worden muizen gevaccineerd met een fragment (peptide) B29 van heat shock eiwitten zodat het immuunsysteem erop kan reageren met de aanmaak van regulatoire T cellen.

Titel studie: "A new Sutureless Excimer Laser Assisted Non-occlusive Anastomosis connector for vessels of 1,5 - 2,5 millimeters outer diameter - Pilot: feasibility and efficacy study in a rabbit model - Safety study in a pig off-pump coronary bypass model" DEC nummer: 2011.II.12.187

De nieuwe hechtingsloze Excimer Laser Assisted Non-occlusive Anastomosis (SELANA) connector voor vaten van 1,5 tot 2,5 millimeter buiten diameter

Achtergrond: De SELANA techniek is een techniek waarbij op een slagader een vaatverbinding gemaakt wordt zonder het vat af te sluiten en zonder hechtingen. Op dit moment is een kransslagader omleidingsoperatie middels een kijkoperatie erg moeilijk uitvoerbaar. Dit komt met name door de in een beperkte werkruimte moeilijk uitvoerbare handgehechte vaatverbinding. De SELANA techniek zou zo'n kijk-omleidingsoperatie op het hart mogelijk kunnen maken. Dit zou in de toekomst kunnen leiden tot een veiligere ingreep met minder complicaties, minder pijn na de operatie en een kortere herstelperiode.

Doel/hypothese: Het doel van dit onderzoek is om te testen of de SELANA techniek veilig toepasbaar is op de kleine kransslagaders op het hart en of de kwaliteit en betrouwbaarheid ervan vergelijkbaar is met de handgehechte vaatverbinding.

Opzet van onderzoek: Er worden per konijn 8 vaatverbindingen gemaakt op de hals- en liesslagaders. De toepasbaarheid en veiligheid van de techniek wordt met dit onderzoek in 10 acute konijnen experimenten getest. Indien de techniek hier als werkzaam wordt aangetoond dan zal er vervolgens per varken 1 vaatverbinding op de kleine kransslagaders op het hart worden gemaakt. Er zullen in totaal in 22 varkens op verschillende tijdstippen na de operatie naar de kwaliteit van deze vaatverbindingen gekeken worden. Deze studie is vereist alvorens de stap te kunnen maken tot een veilige toepassing in mensen.

Andere vergunninghouders

GENMAB

Titel studie: Onderzoek van effecten op het immuunsysteem

DEC nummer: 2011.II.04.072 (was 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 en complement van mens en muis wat interactie met humane antistoffen betreft.

Opzet van onderzoek: Hiervoor wordt bloed en immuuncellen geïsoleerd uit muizen waarmee in vitro onderzocht wordt met welke effectiviteit ze geactiveerd worden door de verschillende subklassen of mutanten van humane antistoffen.

Titel studie: Onderzoek van de farmacokinetiek in kleine proefdieren

DEC nummer: 2011.II.05.085

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. Kennis over de verblijftijd in het lichaam is belangrijk voor de effectiviteit van deze antistoffen in patiënten en geeft inzicht in de dosering die nodig is voor patiënten.

In dit onderzoek bij muizen wordt bepaald of de betreffende (verbeterde) producten qua halfwaardetijd aan de gestelde eisen 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 of ongunstige effect hierop 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: Immunisatie van HuMab muizen (transgeen voor humaan IgG)

DEC nummer: 2011.II.10.162 (was 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 karakterisering 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.

CURAX

Titel studie: De effecten van CU001 in een LPS-Elastase muismodel voor COPD DEC nummer: 2011.II.12.185

De effecten van CU001 in een LPS-Elastase muismodel voor COPD

Achtergrond: De longziekte COPD wordt gekarakteriseerd door chronische bronchitis en long emfyseem. Hierbij spelen ontstekingscellen in de longen een grote rol. Deze cellen zijn in staat om stoffen te produceren, die op hun beurt de wanden van de longblaasjes kapotmaken waardoor zich long emfyseem ontwikkelt (de rek is uit de longen). Deze veranderingen in de luchtwegen zullen een verminderde longfunctie tot gevolg hebben. De hiervoor genoemde verschijnselen worden ook gevonden in een muizenmodel voor COPD. CU001, een plantenextract, werkt sterk ontstekingsremmend. Deze stof zal in de huidige studie worden onderzocht op mogelijke (dosisafhankelijke) remmende werking van COPD-verschijnselen zoals die worden gevonden in het muizen model (longontsteking en long emfyseem). De werking van CU001 zal worden vergeleken met een bekende remmer Dexamethason (die als medicijn wel wordt ingezet, maar veelal bijwerkingen vertoont op termijn).

Doel/hypothese: De onderzoekers verwachten dat CU001 (mogelijk dosis afhankelijk) de ontwikkeling van long emfyseem en de luchtwegontstekingen kan onderdrukken in een kort muizenmodel voor COPD. De vindingen worden vergeleken met een bekend medicijn dat wordt ingezet bij longziekten: Dexamethason.

Opzet van onderzoek: Mannelijke C57BL/6 muizen krijgen intra nasaal, onder narcose: elastase (dag 1, 8, 15 en 22) en LPS (dag 4, 11, 18 en 25) toegediend. 14 dagen na de eerste elastase behandeling (=dag 15) worden de muizen al dan niet behandeld tot en met dag 28 met dexamethasone, CU001 (x, y of z mg/kg) of oplosmiddel. Gedurende die 28 dagen zal het lichaamsgewicht worden genoteerd op dag 1, 8, 15, 18, 22, 25 en 28. 1 uur na de laatste behandeling op dag 28 worden de muizen gedood.

Vervolgens worden de longen gespoeld, de aantallen cellen in de longen geteld, de hoeveelheden ontstekingscellen bepaald en mediators in de longen gemeten. Tevens worden de longen onderzocht om de effecten van de CU001 gedurende de voortgang van de ziekte te evalueren. Het bloed wordt geïsoleerd om ontstekingsmediators te meten. Verder worden alle relevante weefsels/organen geïsoleerd. Aangezien ontstekingen en de ontwikkeling van longemfyseem resultaat zijn van veel processen in het lichaam, waarbij cellen, weefsels en systemen betrokken zijn, kan de effectiviteit van CU001 in de longziekte COPD niet anders bestudeerd worden dan in het intacte dier. Er is tot nu toe geen ander model bekend dat het meten in een levend lichaam kan vervangen met behoud van dezelfde kennis die hieruit verkregen kan worden.

Crossbeta

Titel studie: Immunogeniciteit bepaling van eiwitaggregaten in humane therapeutica

DEC nummer: 2009.II.10.105

Immunogeniciteit van misvouwen eiwitten

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 vouwing te behouden. Daardoor kunnen eiwitten misvouwen, hetgeen het samenklonteren tot zogenoemde aggregaten bevordert. Deze eiwitaggregaten zijn in sommige verschijningsvormen immunogeen en kunnen in alternatieve vormen eiwitstapelingsziekten zoals Alzheimer en BSE veroorzaken. Geaggregeerde/misvouwen eiwitten in geneesmiddelen kunnen ook aanleiding geven tot het opwekken van immunogeniciteit. De therapeutische werking van het middel kan hierdoor afnemen of verdwijnen en behandeling moet helaas gestaakt worden.

Doel/hypothese: Met het zuiveren van de biologische geneesmiddelen wordt ongewenste immunogeniciteit voorkomen en de effectiviteit van het geneesmiddel verbeterd. Daarnaast wordt de stabiliteit van het geneesmiddel verhoogd, waardoor het langer bewaard kan worden.

Opzet van onderzoek: Geneesmiddelen worden voor en na zuivering van misvouwen eiwitten getest op immunogeniciteit. Groepen van muizen worden herhaaldelijk gevaccineerd om de behandelmethode van patiënten na te bootsen. De complexiteit en samenwerking tussen verschillende componenten van het immuunsysteem maakt dat het onderzoek naar immuunresponsen niet onderzocht kan worden met behulp van celkweekexperimenten.

Titel studie: Therapeutic efficacy testing and dose-response of crossbeta HPV-16 E6/E7 protein vaccines

DEC nummer: 2011.II.01.017, was 2009.II.09.081

Vaccinatie t.b.v. therapeutische behandeling baarmoederhalskanker

Achtergrond: Baarmoederhalskanker is meestal het gevolg van een infectie met het humaan papillomavirus (HPV). Met name de agressieve vorm van het virus, HPV type 16, kan normale cellen van de baarmoederhals veranderen in afwijkende cellen. Deze afwijkende cellen kunnen zich dan, in een beperkt aantal gevallen, ontwikkelen tot kankercellen van de baarmoederhals. De vaccinatie campagne die recentelijk gestart is onder jonge meisjes van 12 jaar kan bijdragen aan het voorkomen van HPV infectie, maar niet genezen als infectie al heeft plaatsgevonden.

Doel/hypothese: Crossbeta Biosciences heeft een therapeutisch HPV vaccin ontwikkeld dat bestaat uit eiwitten van het virus. Deze eiwitten zijn dusdanig gemodificeerd zodat ze bijdragen aan een verbeterde immunogeniciteit van het vaccin.

In muizen wordt getest of het vaccin bescherming kan bieden tegen de uitgroei van HPV geïnfecteerde tumorcellen.

Opzet van onderzoek: C57/BL6 wildtype muizen worden op dag 0 subcutaan geïnjecteerd in de rechterflank met TC-1 tumorcellen. Deze cellen zijn representatief voor human papilloma virus (HPV) geïnfecteerde cellen die doorgaands betrokken zijn bij de ontwikkeling van baarmoederhalskanker. Op dag 2, 7 en 14 na injectie van de tumor cellen worden de muizen gevaccineerd met het HPV eiwit vaccin. Na de laatste vaccinatie worden de muizen bekeken op tumoruitgroei van de TC-1 cellen. Het vaccin is effectief wanneer groei van de TC-1 tumor uitblijft of vertraagd wordt.

DMSC

Titel studie: Pilot-training voor een Epicardiale ventriculiere reconstructie-techniek in schapen met een infarct

DEC nummer: 2010.II.10.170

Achtergrond/leerdoel: Het project is een training van chirurgen in een nieuwe methode om een bepaald type hartinfarct in de mens te behandelen. De training gebeurt met schapen die een vergelijkbaar type hartinfarct hebben gekregen. De techniek (ook wel genoemd "epicardiale ventriculaire reconstructie (ECVR) techniek) omvat het hermodelleren van de aangetaste geïnfarcteerte hartwand met behulp van een instrumentje, opdat het aangetaste hart weer beter kan gaan pompen.

Opzet van onderzoek: In de beschreven pilot wordt de ECVR-procedure getraind op drie niveaus. Allereerst wordt de gehele sequentie van handelingen uitgevoerd op een schapenhart afkomstig van een slachthuis. Dit is een eenvoudig te hanteren ex vivo model waarin de ECVR-procedure droog op kan worden geoefend. Vervolgens wordt getraind op een gezond hart in het levende schaap. In deze in vivo situatie wordt vooral de plaatsing en positionering van het instrumentje getraind. Tenslotte volgt de plaatsing van het instrumentje in een geïnfarcteerd hart in het levende dier. Noodzaak van het gebruik van geïnfarcteerte schapen is dat de gehele procedure wordt getraind met een door het infarct aangetast levend hart, de eigenlijke uiteindelijke toepassings situatie. Na de pilot zal de gehele procedure worden geëvalueerd.

Lekensamenvattingen 2011

Kamer III

Anesthesie, Endocrinologie & Voortplanting,
Epidemiologie, Experimentele oncologie,
GDL- bedrijfsvoering, Heelkunde, Orthopedie, IRAS,
Voeding, Onderwijsaanvragen Diergeneeskunde

Vergadering 26 januari 2011

Titel studie: De invloed van M402 op gemcitabine therapie effect in genetisch gemodificeerde muizen die alvleeskliertumoren krijgen
DEC nummer: 2011.III.01.001

Het effect van een nieuw heparine derivaat (M402) op de groei van alvleesklierkanker

Achtergrond: Heparine staat bekend om zijn remmende werking op de bloedstolling, maar het remt ook allerlei groeifactoren die tumorgroei kunnen stimuleren. M402 is een heparine derivaat wat wel de groeifactoren remt, maar veel minder de bloedstolling. Daardoor zijn de onderzoekers in staat veilig meer M402 te geven om zo de groeifactoren beter te remmen. Alvleesklierkanker is een therapie ongevoelige tumor en het is van groot belang om nieuwe therapieën te ontwikkelen. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat M402 in een muizenmodel voor alvleesklierkanker het effect van chemotherapie versterkt. In dit onderzoek testen de onderzoekers hoe M402 de behandeling met chemotherapie verbetert.

Doel/hypothese: De onderzoekers denken dat M402 de tumorcellen in de alvleeskliertumor gevoeliger maakt voor de effecten van chemotherapie en zij willen graag bekijken wat er precies met de tumorcellen gebeurt als ze behandeld worden met chemotherapie in de aan- of afwezigheid van M402.

Opzet van onderzoek: Een van de grootste problemen in de behandeling van alvleesklierkanker bij mensen is dat vaak niet bekend is waarom bepaalde therapieën wel of niet werken. Het muizenmodel voor alvleesklierkanker lijkt een goed model voor de menselijke situatie en het zou de onderzoekers dus kunnen leren hoe en waarom bepaalde behandelingen werken. In dit geval zullen muizen gedurende 21 dagen met M402 of zoutoplossing worden behandeld door onder de huid een minipomp te implanteren en dan eenmalig een gift gemcitabine of zoutoplossing te geven. Daarna zullen de dieren worden gedood om het effect van M402 en gemcitabine op de tumorcellen te kunnen bestuderen.

Titel studie: The genetic origin of subfertility in stallions
DEC nummer: 2011.III.01.002

De genetische achtergrond van onvruchtbaarheid bij de hengst

Achtergrond: In Nederland wordt de zaadcelkwaliteit van potentiële dekhengsten onderzocht voorafgaande aan het inzetten voor de fokkerij. Echter, een voldoende zaadcelrapport is geen garantie voor voldoende vruchtbaarheid, vooral omdat een regulier onderzoek slechts een gering deel van de eigenschappen, nodig voor een succesvolle bevruchting, omvat. Recentelijk hebben de onderzoekers met behulp van aanvullende testen voor zaadcelkwaliteit, aangetoond dat twee typen zaadcelafwijkingen geregeld voorkomen bij sub-fertiele hengsten. Onlangs zijn nieuwe genetische methoden ontwikkeld waardoor de onderzoekers veel meer inzicht kunnen krijgen in de genetische achtergrond, relevantie en erfelijkheid van deze specifieke afwijkingen.

Doel/hypothese: Opsporen van genen en genetische mutaties betrokken bij gedefinieerde typen onvruchtbaarheid bij de hengst

Opzet van onderzoek: Defecten aan de kopkap van de zaadcel komen geregeld voor bij Friese hengsten. Om een realistische kans te hebben om de (verwachte) onderliggende genetisch mutatie op te sporen is materiaal van 10 aangeaste hengsten (en 20 controles) nodig. De onderzoekers hebben een groep van 5 warmbloed hengsten (en 5 controles) geïdentificeerd met een afwijking in de activatie van de zaadcellen. Voor beide groepen wordt eenmalig 1) sperma afgenomen voor analyse van gen expressie. 2) 10ml bloed (met EDTA), voor chromosoomanalyse (karyotypering). 3) 10 ml bloed (met heparine) voor DNA extractie voor het opsporen van genetische mutaties (via comparative genome).

Titel studie: Het effect van recent geïnnoveerde microRNA op tumor groei en angiogenese 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 nieuwe bloedvaten (angiogenese) naar de tumor toe te remmen. Het angiogeneseproces 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: Nieuwe miRNA's zullen in de tumor worden toegediend aan tumordragende muizen. Het effect van miRNA's op angiogenese en de tumorgroei zal worden bestudeerd.

Opzet van onderzoek: eerste week inspuiten van Neuro 2A tumorcellen in A/J muizen. Tweede week d.m.v. hele zwakke stroomstootjes, die bedoeld zijn om de werkzaamheid van miRNA's te bevorderen, miRNA's toedienen (dit wordt om de twee dagen herhaald). De tumorgroei zal iedere dag worden gemonitord. Na 6 behandelingen zullen de dieren worden opgeofferd, waarna er naar de tumorangiogenese gekeken zal worden.

Titel studie: Dendritische cellen en de rol van de aryl hydrocarbon receptor
DEC nummer: 2011.III.01.004

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: 1. risicofactoren voor voedselallergie, en van: 2. 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 wordt gekeken naar het effect van verschillende stoffen (die binden aan de AhR) op een bepaald soort cellen van het immuunsysteem, namelijk dendritische cellen (DCs). De verwachting is dat er een effect gezien wordt op deze DCs.

Opzet van onderzoek: Het gebruik van muizen als donoren van DCs is nodig om de fundamentele aspecten van het afweersysteem van de darm te bestuderen in relatie tot modulatie van voedselallergische reacties. DCs zullen worden geïsoleerd uit het beenmerg en in een reageerbuis worden blootgesteld aan verschillende stoffen die bekend zijn te binden aan de AhR. Vervolgens zal het effect van deze stoffen op DCs worden onderzocht met bepaalde technieken (o.a. Real-Time PCR en Fluorescence Activated Cell Sorting).

Titel studie: Therapie voor voedselallergie: kinetiek bij hoge en lage dosis TCDD en de rol van IFN- γ DEC nummer: 2011.III.01.005

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 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 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 bij hogere dosis. De aryl hydrocarbon receptor zou dus een nieuw therapeutisch target kunnen zijn.

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 allergisch gemaakt worden voor pinda en worden behandeld met TCDD en een antilichaam wat bepaalde cytokines verwijderd. Zo kan het mechanisme worden onderzocht.

Titel studie: Evaluation of modified biomaterials towards better tissue engineering strategies in ectopic and orthotopic implantations DEC nummer: 2011.III.01.006

Verbeteren van constructen voor bot tissue engineering

Achtergrond: Op dit moment wordt als gouden standaard om een botdefect te kunnen behandelen lichaamseigen bot uit de bekken gebruikt. Dit brengt echter nadelen met zich mee, zoals chronische bekkenpijn en infecties. Een alternatief materiaal om te gebruiken voor grote botdefecten is wenselijk. Om een zo optimaal mogelijk materiaal te kunnen gebruiken dat grote botdefecten kan helen, dient het materiaal verschillende eigenschappen te bevatten om botvorming te stimuleren. Onderzoeken richten zich op het verbeteren van bestaande materialen, door verandering van hun eigenschappen zoals structuur, textuur en porositeit. Deze materialen zullen in vivo getest worden op botvorming en weefselreactie.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is de effectiviteit van verschillende materialen te evalueren in de rugspier en in een botomgeving (wervels) van de geit. Dit om het gebruik van lichaamseigen (autoloog) bot, met alle nadelen die daarbij horen, te voorkomen.

Opzet van onderzoek: In deze studies zullen verschillende biomaterialen geïmplanterd worden in een geit om de botvorming naar nieuw bot te optimaliseren. Deze weefselvorming kan niet op een alternatieve manier plaatsvinden dan in een mens of dier. Daarnaast is in eerder onderzoek aangetoond dat geïmplanterde biomaterialen ook zonder toevoeging van botcellen kunnen leiden tot nieuwe botvorming in geiten, maar niet in kleinere dieren. Om die reden is er gekozen voor het geitmodel.

Titel studie: Kinetiek van effecten van diclofenac en carbamazepine
DEC nummer: 2011.III.01.007

Effecten van carbamazepine en diclofenac op het immuunsysteem kort na blootstelling

Achtergrond: Medicijnallergie is de belangrijkste oorzaak voor het mislukken van nieuw ontwikkelde medicijnen. Dit wordt vaak pas in een laat stadium ontdekt. Daarnaast lijdt 5 tot 20% van patiënten aan de een of andere vorm van medicijnallergie. Hoe deze ongewenste reacties op medicijnen ontstaan is grotendeels onbekend.

Doel/hypothese: Onderzoeken hoe carbamazepine en diclofenac overgevoeligheidsreacties veroorzaken. Specifiek wordt gekeken naar effecten op het immuunsysteem kort na blootstelling.

Opzet van onderzoek: Muizen worden blootgesteld aan carbamazepine of diclofenac en vervolgens wordt na 2, 5 en 8 dagen gekeken naar immunologisch belangrijke organen. Door de complexiteit van het immuunsysteem en de wisselwerking tussen verschillende organen is het niet mogelijk dit onderzoek in vitro uit te voeren.

Titel studie: Mutual action of vitamin A and vitamin D on their metabolism in primary hepatocyte and osteoblast/osteoclast cultures of different species
DEC nummer: 2011.III.01.008

Vitamine A overmaat bij de kat

Achtergrond: Veel huisdiervoerders worden gesupplementeerd met vitamine A. Ook consumeren steeds meer mensen vitaminepreparaten en/of vis met daarin hoge gehalten aan vitamine A. Bij katten kunnen woekeringen van het skelet (buiten de gewrichten) optreden door hoge inname van vitamine A en rauwe lever of vis. Met dit onderzoek hopen de onderzoekers de mechanismen te ontdekken waarmee vitamine A de botstofwisseling beïnvloedt, om hiermee de samenstelling van voeding voor de kat te optimaliseren. Ook willen zij methoden vinden, waardoor de diagnose van een vitamine A overmaat sneller kan worden vastgesteld, effectiever kan worden behandeld en waardoor er preventieve



Kattenhuisvesting



maatregelen kunnen worden genomen.

Doel/hypothese: onderzoeken van de mechanismen waarmee vitamine A invloed heeft op het botmetabolisme en de mogelijke invloed hierop van vitamine D.

Opzet van onderzoek: Voor dit onderzoek worden 24 katten gebruikt die een speciale voeding krijgen. 6 Katten krijgen een normaal dieet, 6 katten een dieet dat veel vitamine A bevat, 6 katten een dieet dat veel vitamine D bevat en 6 katten een dieet dat veel vitamine A en veel vitamine D bevat. Elke maand zal er met bloedonderzoek en om de 6 maanden met röntgenonderzoek (onder sedatie) worden gekeken naar eventuele veranderingen in het bot en in de relevante organen (lever, nieren). Aan het begin en aan het eind van de studie zullen er leverbipten worden genomen om een indruk te krijgen van de leververanderingen die bij deze ziekte een rol spelen.

Titel studie: Role of fibrinogen in neutrophil recruitment to the lung

DEC nummer: 2011.III.01.009

De rol van fibrinogeen in het aantrekken van immuuncellen

Achtergrond: Fibrinogeen is een eiwit in het bloed waarvan de onderzoekers hebben laten zien het de hechting van immuuncellen kan verminderen. Hechting hebben deze cellen nodig om van het bloed naar de weefsels te gaan. Immuuncellen in de weefsels kunnen onder condities van steriele (geen infectie) ontsteking tot veel schade lijden.

De onderzoekers willen nu de rol van fibrinogeen in de gang van immuuncellen naar de weefsels bestuderen door fibrinogeen weg te halen in een model van weefselschade.

Doel/hypothese: Fibrinogeen vermindert de aantrekking van immuuncellen naar de long tijdens een ontstekingsreactie.

Opzet van onderzoek: Een ontstekingsreactie zal worden opgewekt door de spieren in beide bovenbenen van de muis te kneuzen en daarin opgelost bot van een donor muis in te spuiten. Dit resulteert in het aantrekken van immuuncellen in de long. De rol van fibrinogeen zal worden bestudeerd door in 1 groep dieren fibrinogeen te verminderen. Dit zal dan naar verwachting resulteren in meer immuuncellen in de long.

Titel studie: Biology of Equine Implantation

DEC nummer: 2007.III.02.036

Vroeg embryonale sterfte en implantatie bij het paard

Achtergrond: Vroeg embryonale sterfte (VES) is een belangrijke bron van economisch verlies binnen de paardenfokkerij. Vijftien tot twintig procent van de merries die op 15 -18 dagen na de dekking drachtig bevonden is, brengt het jaar daarop geen levende veulen ter wereld. Bovendien vindt het merendeel van embryonale sterfte (60%) plaats gedurende de eerste 35 dagen van de dracht. Het begin van het 'innestelen' van het embryo (implantatie) is opmerkelijk laat bij de merrie (v/a 40 dagen) in vergelijking met andere diersoorten (3-5 dagen bij de mens). Bij de mens wordt geschat dat 50% van VES zijn oorsprong heeft bij foutieve implantatie, bij het paard is nog weinig bekend over de implantatie.

Doel/hypothese: Identificeren van genen / eiwitten betrokken bij de implantatie van het embryo bij het paard. Op basis hiervan zal vervolgens gekeken worden naar de mechanismes waarop implantatie berust. Daarnaast zal gekeken worden of een laag eiwit dieet tijdens de vroege dracht effect heeft op de expressie van eiwit transporters in de uterus wand.

Opzet van onderzoek: Embryo's(voor implantatie) en uterus slijmvlies(endometrium) bipten worden gewonnen 7- 45 dagen na de dekking door middel van respectievelijk niet-chirurgische spoeling en bipteren van de uterus. Gen- en eiwitexpressie in deze weefsels wordt onderzocht. Na het identificeren van significante genen zullen de mechanismes van implantatie nader onderzocht worden met behulp van een in vitro systeem waarin uteruscellen blootgesteld worden aan de targeteiwitten. De benodigde cellen zijn afkomstig van levende merries (uterus bipten) of slachthuis materiaal. Merries worden blootgesteld aan een laag-eiwit dieet gedurende dagen 1-21 van de dracht om het effect op voedseltransporters te onderzoeken.

Titel studie: Het effect van specifieke silencing van heparan sulfaat op beenmerg stromale cellen en osteoblasten op MM uitgroei
DEC nummer: 2011.III.01.010 (was 2007.III.03.032)

De rol van moleculen in de beenmergomgeving bij multiple myeloom tumoruitgroei

Achtergrond: Multipel myeloom (MM) is een vorm van kanker waarbij tumorcellen zich ophopen in het beenmerg. In het beenmerg worden groeifactoren gemaakt en gepresenteerd op heparan sulfaat proteoglycanen (HSPGs). Deze HSPGs zijn een mogelijke target om groei van de MM tumor te beperken.

Doel/hypothese: Onderzocht wordt of HSPGs in de beenmergomgeving inderdaad een sleutelrol vervullen voor de groei van MM tumorcellen. Dit zal worden bekeken door de aanmaak van HSPGs in het beenmerg te remmen en het effect daarvan op de locale uitgroei van MM tumorcellen te vervolgen.

Opzet van onderzoek: Onder de huid van muizen wordt een (kunstmatige) menselijke beenmerg omgeving gemaakt waarin menselijke MM cellen kunnen uitgroeien. In deze omgeving zullen de onderzoekers specifiek de productie van HSPGs afremmen en het effect daarvan op de groei van MM cellen bestuderen. Dit zal aangeven of HSPGs mogelijke targets voor therapie bij MM zijn.

Titel studie: D-aminozuren analyse na metabole labeling van kiemvrije muizen
DEC nummer: 2011.III.01.011

Analyse en functie van D-aminozuren (rechts-draaiende aminozuren)

Achtergrond: L-aminozuren zijn de bouwstenen van eiwitten. In het lichaam komen daarnaast ook D-aminozuren voor (rechtsdraaiende aminozuren). De bron hiervan alsmede de functies van deze moleculen zijn nog vrijwel volledig onbekend. Er zijn sterke aanwijzingen dat sommige van deze D-aminozuren door het lichaam aangemaakt worden om te dienen als signaalmoleculen die van belang zijn voor communicatie tussen cellen. Afwijkingen in de concentraties van deze aminozuren kan een oorzaak zijn van ziekte. Een beter begrip van de aanmaak en functie(s) van D-aminozuren kan leiden tot verbeterde diagnostiek en behandeling van menselijke ziekten en psychiatrische stoornissen (zoals suikerziekte en schizofrenie).

Doel/hypothese: Onderzoeken welke D-aminozuren door de mens (in eerste instantie gebruiken de onderzoekers de muis als model) zelf gemaakt kunnen worden. Hypothese: zoogdieren kunnen een aantal D-aminozuren zelf maken.

Opzet van onderzoek: Onlangs hebben de onderzoekers aangetoond dat in muizen alle D-aminozuren kunnen worden gemeten. Deze zouden afkomstig kunnen zijn uit voeding, gemaakt door darmbacteriën en/of door de muis zelf. De aanmaak door darmbacteriën, andere micro-organismen en parasieten, kunnen de onderzoekers uitsluiten door gebruik te maken van steriele, "kiemvrije muizen". Om eigen aanmaak te onderscheiden van opname uit voedsel gebruiken de onderzoekers deuterium-gelabeld drinkwater. Uitsluitend door de muis nieuw aangemaakte D-aminozuren zullen dit label bevatten. Met MS kunnen de onderzoekers gelabelde en niet-gelabelde D-aminozuren onderscheiden. Zo kunnen ze bewijzen dat muizen (en waarschijnlijk ook mensen) D-aminozuren zelf maken.

Titel studie: Isolatie van Mouse Embryonic Fibroblasts voor in vitro studie
DEC nummer: 2011.III.01.012

Ontregeling van de celdeling door het (gedeeltelijk) inactiveren van het eiwit Mps1

Achtergrond: Tijdens de celdeling wordt het erfelijk materiaal (chromosomen) 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.

De onderzoekers hebben onlangs twee muismodellen gemaakt waarin het eiwit Mps1 (gedeeltelijk) geïnactiveerd kan worden. Dit zorgt voor ongelijke verdeling van de chromosomen. In deze studie willen de onderzoekers cellen van de muismodellen in kweek nemen om de celdeling defecten in detail te kunnen bestuderen.

Doel/hypothese: De hypothese is dat de onderzoekers celdeling defecten zullen gaan waarnemen in de cellen van beide muismodellen, na (gedeeltelijke) inactivatie van Mps1. Deze celdeling defecten moeten bepaald worden om een link te kunnen leggen met mogelijke defecten op organismaal niveau, zoals tumorvorming.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers willen cellen uit embryo's halen van bovenstaande muismodellen, omdat embryonale cellen nog heel lang door kunnen delen, wat handig is voor celkweek studies. Ze willen in de celkweek de celdelingdefecten gaan bekijken door middel van verschillende technieken, waaronder microscopie.

Titel studie: Gebruik van reporter antigenen bij het voorspellen van medicijnallergie.

DEC nummer: 2011.III.01.013

Bepaling van sensitiserende dosis van allergie inducerende medicijnen

Achtergrond: Medicijnallergie is moeilijk te voorspellen en staat volgens cijfers van de Voedsel & Waren autoriteit (USA) bekend als de belangrijkste oorzaak voor het mislukken van nieuw te ontwikkelen medicijnen. Helaas wordt de kans dat een medicijn een allergie induceert vaak pas in een laat stadium van medicijn ontwikkeling ontdekt. In het kader van een project van het Top Instituut Pharma (NL) wordt in samenwerkingsverband onderzoek gedaan naar hoe ongewenste medicijneffecten te voorkomen en mogelijk 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 i.c.m. een reporterstof. Na een aantal dagen kunnen immunologische parameters worden uitgelezen.

Titel studie: Stofwisseling, Blok III-2, Biomedische wetenschappen

Dec nummer: 2011.III.01.014 (was 2009.III.07.053)

Metabole adaptaties aan verschillende voedselregimes en aan diabetes

Achtergrond/leerdoel/doelgroep: In het dierenrijk en onze Westerse wereld worden mens en dier blootgesteld aan sterk variërende voedselregimes. In de gekozen proefopzet worden zowel de situatie welke een roofdier vaak ervaart (een langere tijd van voedsel deprivatie als hij/zij geen prooi vangt) bekeken alsmede het diëten van mensen die gewicht willen verliezen ("Atkins-dieet") en het welbekende "Jo-Jo-effect". Aan de veranderingen in de stofwisseling van normaal gevoede ratten die als gevolg van aanleg diabetes oplopen kan de betekenis van insuline voor de regulering bestudeerd worden. De studenten die aan dit practicum deelnemen, leren niet alleen handvaardigheden in biochemische technieken, maar ook hoe je een experiment opzet, uitvoert en interpreteert.

Opzet van onderzoek: Aan de hand van het meten van enzymactiviteiten in de lever (een belangrijk orgaan in de koolhydraat-, vet- en eiwitstofwisseling), hormoonspiegels en diverse metabolieten in het bloed kunnen de metabole aanpassingen worden bestudeerd. Studenten zullen tijdens het practicum geconfronteerd worden met de ethische aspecten van het doen van een dierproef. Tevens worden ze bewust gemaakt van de waarde van de verzamelde lever- en bloedmonsters. Dit experiment zal materiaal opleveren voor zes jaar praktisch onderwijs.

Titel studie: Anti-amyloidcytotoxicity compound behandeling van hIAPP(ObOb) transgene muizen: een effectieve therapie voor type 2 diabetes mellitus?
DEC nummer: 2009.III.11.112

Compound behandeling voor amyloid-gerelateerde celdood in hIAPP(ObOb) transgene muizen: een effectieve therapie voor type 2 diabetes mellitus?

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 van betacellen en het ontstaan van een insuline tekort.

Doel/hypothese: Er zijn stoffen (compounds) ontwikkeld die dood van cellen als gevolg van amyloidvorming kunnen remmen. In vooronderzoek met cellen hebben de onderzoekers aangetoond dat dit ook geldt voor IAPP-gemedieerde dood van insuline-producerende betacellen. Ze willen nu onderzoeken of de meest veelbelovende compound ook gunstige effecten heeft in een muismodel voor IAPP-gemedieerde beta celdood bij type 2 diabetes.

Opzet van onderzoek: Humane IAPP expressie in pancreaseilandjes van humane IAPP transgene muizen leidt tot amyloidvorming, met name bij overgewicht. Dit proces wordt bevorderd door deze muizen op hoog-vet dieet te zetten of in te kruisen met de Ob-muis. Vervolgens wordt gedurende een aantal maanden de compound (en als controle het oplosmiddel hiervan) toegediend. Op bepaalde tijdstippen wordt bloed afgenomen voor bepaling van de concentraties glucose, HbA1c, insuline en IAPP. Na afloop van de behandeling wordt er in de alvleesklier gekeken naar de hoeveelheid gevormd amyloid, alsmede naar de mate van dood van betacellen, insuline-, glucose- en HbA1c concentraties in het bloed (therapeutisch effect).

Titels studie: Dwangvoeren vogels t.b.v. training van vaardigheden medewerkers Vogels en Bijzondere Dieren
DEC nummer: 2011.III.01.015

Achtergrond/leerdoel/doelgroep: In het onderwijs worden de vaardigheden van de (nieuwe) medewerkers getraind met betrekking tot het dwangvoeren van vogels. In het verleden is gebleken dat hierbij - als gevolg van onvoldoende vaardigheid van nieuwe medewerkers - ernstige complicaties kunnen optreden die kunnen leiden tot sterfte van de patiënt. Teneinde een goede vaardigheid te krijgen in deze handeling en op deze wijze voldoende kwaliteit voor opvang van patiënten te kunnen garanderen dient de betreffende vaardigheid eerst te worden uitgevoerd op proefdieren (valkparkieten). Opzet van de training: De medewerkers zullen hun vaardigheden ontwikkelen door het uitvoeren van de procedure bij een valkparkiet. Deze vogel zal gedurende twee weken worden gedwangvoederd op de wijze zoals dat ook bij patiënten gebeurt (2-4 x per dag met een kropnaald), waarbij de vogel het zelfstandig opnemen van voedsel wordt ontnomen. Op deze wijze kan gevolgd worden of de medewerker in staat is om de vogel van de juiste hoeveelheden voeding (frequentie, hoeveelheid) te voorzien zodanig dat het gewicht van de vogel op peil blijft. Pas na het volbrengen van het dwangvoeren gedurende 2 weken, waarbij de vogel op gewicht is gebleven en geen complicaties zijn opgetreden zal de medewerkers als voldoende bekwaam beschouwd worden en bevoegd zijn om de handelingen op patiënten uit te voeren.

Vergadering 23 februari 2011

Titel studie: Chirurgie Duif t.b.v. training van chirurgische vaardigheden medewerkers Vogels en Bijzondere Dieren
DEC nummer: 2011.III.02.0216

Training chirurgische vaardigheden specialisten en specialisten in opleiding Vogels en Bijzondere Dieren

Achtergrond/leerdoel/doelgroep: In het onderwijs "Algemene chirurgische vaardigheden vogelchirurgie" worden de chirurgische vaardigheden van de (nieuwe) medewerkers getraind, teneinde goede basisvaardigheid en voldoende snelheid te verkrijgen en te behouden. Om voldoende kwaliteit voor opvang van patiënten te kunnen garanderen, met name door nieuwe medewerkers (specialisten in opleiding) worden de diverse procedures die daarvoor bekend dienen te zijn, eerst een aantal maal uitgevoerd op proefdieren (duiven).

Opzet van de training: De dierenartsen zullen hun chirurgische vaardigheden ontwikkelen en onderhouden door het uitvoeren van de ingrepen op postduiven, waarbij de duiven als reguliere patiënten worden behandeld tijdens het uitvoeren van de ingreep (inclusief narcose en pijnstilling). De duiven worden aansluitend aan de operatie wakker gemaakt (tenzij er een complicatie is opgetreden die niet verenigbaar is met het leven) om te kunnen beoordelen of de operatie geslaagd is en het dier deze overleeft.

Titel studie: The role of E2F1, E2F7 and E2F8 in liver stem cell proliferation
DEC nummer: 2011.III.02.017 (was 2010.III.09.107)

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 interacteren met andere genen/cellen.

Doel/hypothese: Door in deze vervolgstudie gebruik te maken van een set van genen die uitgeschakeld worden in de lever in combinatie met het toedienen van een stamcel bevorderende stof wordt het ontstaan van levertumoren bevorderd en bestudeerd. Daarnaast wordt bij een groep muizen een extra gen uitgeschakeld hetgeen de tumorvorming zou moeten verminderen/verhinderen.

Opzet van onderzoek: Muizen, met een set van uitgeschakelde genen in de lever, worden gedurende 3 weken gevoerd met DDC-voer. 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 celwekecosystemen niet toepasbaar zijn.

Titel studie: Het metastasespectrum van invasief lobulair carcinoom bij de muis; ziekteprogressie en behandeling (Kandidaatgenen).
DEC nummer: 2007.III.06.081

Op weg naar een behandeling op maat voor invasief borstkanker

Achtergrond: Uitzaaing 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 behandelingen.

Doel/hypothese: Het bestuderen van genen die een bijdrage leveren aan uitzaaiend borstkanker door het genereren en bestuderen van muismodellen. Deze kennis moet bijdragen aan het ontwikkelen van betere behandelingen voor vrouwen met uitgezaaid borstkanker.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers gebruiken muismodellen die een grote gelijkenis vertonen met de humane situatie. Dit geeft de kans om een menselijke vorm van borstkanker nauwgezet te bestuderen in de muis. De onderzoekers bestuderen specifiek bepaalde genen. Dit stelt de onderzoekers in staat om op nauwkeurige wijze het uitzaaiingsproces in kaart te brengen.

Titel studie: Mechanismen en therapie voor voedselallergie: De rol van individuele pinda eiwitten in voedselallergie

DEC nummer: 2011.III.02.018 (was 2008.III.05.047)

Achtergrond: Voedselallergie treedt vaak op bij kinderen, maar ook bij volwassenen. Middels in vitro en in vivo onderzoek in mens en dier wordt getracht mogelijkheden en methoden te vinden om risicofactoren te onderscheiden en nieuwe therapieën te ontwikkelen.

Doel/hypothese: Het doel van deze proefdieraanvraag is te kijken welke rol individuele pinda eiwitten spelen in de verschillende stappen in het ontstaan en verergeren van pinda allergie. Ook wordt er in vivo en in vitro gekeken wat het mechanisme hierachter is.

Opzet van onderzoek: In deze aanvraag wordt gekeken naar: 1. Is het mogelijk om muizen te sensibiliseren met gezuiverde pinda allergenen en is er kruisreactiviteit? 2. Wat is het effect van individuele pinda-eiwitten op het ontstaan van orale tolerantie? 3. Kunnen individuele pinda-eiwitten anaphylaxis veroorzaken? 4. Is er kruisreactiviteit in vitro?

Titel studie: Role of E2F7 and E2F8 in induction of spontaneous liver tumor

DEC nummer: 2011.III.02.019

De rol van verschillende genen bij de ontwikkeling van levertumoren in de muis

Achtergrond: Hepatocellular carcinoma (HCC) is een van de meest voorkomende, dodelijke vormen van kanker in de mens. Het ontstaan van levertumoren wordt (mede) bepaald door cel-cyclus controlerende genen. Een aantal genen is bekend maar niet duidelijk is hoe deze interacteren met andere genen.

Doel/hypothese: Conditioneel uitschakelen van bepaalde genen in de lever veroorzaakt tumor vorming. Het doel van deze studie is om de interactie en rol van verschillende cel-cyclus controlerende genen in de vorming van leverkanker te bestuderen.

Opzet van onderzoek: Het spontaan ontstaan van tumoren wordt gevolgd in muizen met verschillende combinaties van conditioneel uitgeschakelde genen. Het betreft een specifieke uitschakeling van genen in hepatocyten. De muizen worden gefokt en in de tijd gevolgd. Wanneer tumoren ontstaan zal de muis geëuthanaseerd worden. De levers van deze dieren zullen histologisch, immunohistologisch en moleculair geanalyseerd worden. De vorming van kanker heeft interactie tussen alle cellen van de lever nodig waardoor celkweeksystemen niet toepasbaar zijn.

Titel studie: Verbeterde kweekeilandjes van Langerhans

DEC nummer: 2011.III.02.020

De invloed van het eiwit ELKS en de extracellulaire matrix op de insulinesecretie en het overleven van β -cellen

Achtergrond: Diabetes wordt gekenmerkt door het verlies van de insuline producerende β -cellen in de eilandjes van Langerhans. Diabetes kan worden genezen door het transplanteren van eilandjes uit de alvleesklier. Een grote beperking

hierbij is de gebrekkige kwaliteit van deze donoreilandjes. Tijdens het isoleren wordt de extracellulaire matrix (ECM) van de eilandjes grotendeels verwoest. ECM is een ingewikkeld netwerk van verbindingen rondom de β -cellen, die belangrijk is voor het functioneren en overleven van deze cellen. Een gedetailleerd inzicht in de werking van deze ECM is zeer belangrijk voor het verbeteren van de kwaliteit van eilandjes voor transplantatie.

Doel/hypothese: In dit onderzoek willen de onderzoekers proberen beter te begrijpen hoe ELKS, een eiwit betrokken bij zowel signaaltransductie binnen een cel als secretie van eiwitten, bijdraagt aan de insulineproductie en het overleven van β -cellen onder de invloed van de extracellulaire matrix na isolatie uit de alvleesklier.

Opzet van onderzoek: Alle experimenten zullen worden gedaan na het doden van de muizen. De eilandjes van Langerhans zullen op kweek gezet worden. De onderzoekers laten eerst deze cellen groeien en doen vervolgens alle experimenten in deze geweekte cultuur tot 2 weken na isolatie uit de gedode muis (langer zijn de cellen niet in leven). De cellen worden getransfecteerd met verschillende DNA constructen (GFP-fusie eiwitten, RNA interferentie plasmide) om het mechanisme van insulinesecretie te ontrafelen. Hiernaast worden er verschillende weefsels, (w.o. alvleesklier, long, hart, brein, nier, darm, spier, huid) uit de muizen geïsoleerd om nieuwe eiwitten te identificeren die ook een rol kunnen spelen bij het overleven van de β -cellen.

Titel studie: Weefselverdeling van intraveneus toegediende microvesicles

DEC nummer: 2011.III.02.021

Microvesicle geïnspireerde geneesmiddelen afgiftesystemen

Achtergrond: Microvesicles zijn hele kleine blaasjes welke door cellen worden uitgescheiden. Deze blaasjes bevatten een korte boodschap in de vorm van eiwitten of RNA-moleculen. Ze spelen een rol bij de communicatie tussen cellen. Kankercellen maken ook gebruik van microvesicles om te kunnen communiceren met hun omgeving. In deze studie willen de onderzoekers de weefselverdeling van intraveneus toegediende microvesicles bestuderen.

Doel/hypothese: Het vaststellen van de weefselverdeling van intraveneus toegediende microvesicles in tumordragende muizen.

Opzet van onderzoek: Muizen worden geïnoculeerd met tumorcellen. Bij een tumorgrootte van 500 mm³ worden de fluorescent gelabelde microvesicles intraveneus geïnjecteerd. Op tijdstip 5 min worden een wangpunctie uitgevoerd en wordt 50 μ l bloed opgevangen om de 100% waarde in het bloed vast te stellen. Vervolgens worden middels een in-vivo imager de weefselverdeling van de microvesicles voor 4 uur gevolgd.

Titel studie: Ontwikkeling van de normale borstklier in de muis

DEC nummer: 2011.III..02.022

De vorming van een complete borstklier uit een klein aantal stamcellen

Achtergrond: Stamcellen geven door deling vorm aan een volledig orgaan, dat bestaat uit meerdere soorten cellen met ieder hun eigen specifieke functies. Tot op heden is het onbekend hoe deze cellen dat precies doen. Bovendien is gebleken dat tumorcellen in zeer agressieve tumoren zich vaak stamcelachtige eigenschappen aanmeten. Het is mogelijk dat deze eigenschappen de oorzaak zijn van het agressieve karakter van de tumor. Verder wordt in het kader van borstonderzoek veel gebruik gemaakt van stamceltransplantaties in de borstklier van een muis. Deze techniek is wereldwijd bekend, maar hoe de stamcellen precies vorm geven aan de volledige borstklier is nog onbekend.

Doel/hypothese: Het doel van dit onderzoek is om er achter te komen hoe stamcellen vorm geven aan een volledige borstklier.

Opzet van onderzoek: De vorming van een borstklier is alleen mogelijk in een levend organisme. Daarom is het gebruik van proefdieren noodzakelijk om dit proces te kunnen bestuderen. Dit onderzoek bij muizen bestaat uit 2 onderdelen. In het eerste onderdeel wordt onderzocht hoe stamcellen vorm geven aan een borstklier na transplantatie. In het tweede onderdeel wordt onderzocht hoe stamcellen vorm geven aan een natuurlijke borstklier (niet getransplanteerd).

Titel studie: Vrijgifte van F991 uit F991-geladen microsferen in tumordragende muizen
DEC nummer: 2011.III.02.023 (was 2008.III.05.051)

Lokale afgifte van een tumorgroeiremmend peptide

Achtergrond: Kanker is een van de belangrijkste doodsoorzaken. Het immuunsysteem speelt een belangrijke rol in tumorgroei. De onderzoekers streven naar de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen die hun werking lokaal uitoefenen en daarmee effectiever en veiliger zijn dan bestaande geneesmiddelen tegen kanker. In deze studie wordt een nieuwe vertraagde afgifte toedieningsvorm getest die een tumorgroeiremmend peptide lokaal in de tumor vrijgeeft.

Doel/hypothese: De vertraagde afgifte vanuit de nieuwe toedieningsvorm maakt het mogelijk om het tumorgroeiremmende middel slecht 1x per week of 1x per 2 weken toe te dienen, in plaats van meerdere malen per week.

Opzet van onderzoek: Muizen krijgen onderhuids een aantal tumorcellen geïmplant. Nadat deze cellen uitgegroeid zijn tot tumoren wordt het tumorgroeiremmende peptide (in de nieuwe toedieningsvorm) toegediend, middels een eenvoudige injectie in de tumor. Vervolgens wordt gemeten hoe snel de tumoren groeien en bepalen ze of er een remmend effect is van het toegediende middel.

Titel studie: DBA/2J kruisen met GG0018 (humaan IAPP transgeen) (FOK)
DEC nummer: 2011.III.02.024

Type 2 diabetes mellitus (ouderdomssuikerziekte) is een chronische ziekte, met verschillende ernstige complicaties. Het is een van de belangrijkste oorzaken voor hart- en vaatziekten, waar ongeveer 75% van deze patiënten aan overlijdt. De ziekte kan wel worden behandeld, maar (nog) niet genezen. Histopathologisch 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 betacellen en het ontstaan van een tekort aan insuline. Middels transgene muizen, die het humane IAPP in hun eilandjes betacellen produceren (muizen IAPP kan geen amyloid vormen) en die onder bepaalde omstandigheden inderdaad eilandjesamyloid gaan vormen, hebben de onderzoekers bewezen dat eilandjesamyloidose een diabetogene factor is, die leidt tot verminderde insuline productie door de pancreas en aldus de progressie van de ziekte bevordert. Uit het oogpunt van ontwikkeling van nieuwe, effectieve therapie, zou het dus zinvol kunnen zijn om de vorming van eilandjesamyloid te voorkomen, te blokkeren, of in ieder geval te vertragen.

Voor het maken van een vergelijking tussen genexpressieprofielen van hIAPP (GG018) en wildtype (C57Bl6 controle) pancreaseilandjes hebben de onderzoekers microarray analyses gedaan met RNA geïsoleerd uit eilanden van deze verschillende muizenstammen (samenwerking met KU Leuven). Hierdoor kan in een enkel experiment een zeer groot aantal genen onderzocht worden en aldus (ook nieuwe) mechanismen van ziekte processen worden bestudeerd. Op grond van de verkregen resultaten zijn de onderzoekers geïnteresseerd geraakt in een aantal genen dat blijkbaar betrokken is bij eilandamyloidose. Een van deze genen is gemuteerd in de DBA/2J muizenstam ("natuurlijke knock-out"). Daarom willen de onderzoekers de hIAPP muis (op een C57 Bl6 achtergrond) inkruisen met de DBA/2J muis, om te zien wat het effect van die knock-out is op het diabetes fenotype van de hIAPP muis. Daarnaast willen de onderzoekers in vitro experimenten doen met beenmerg van de DBA/2J muizen.

Vergadering 23 maart 2011

Titel studie: Therapeutische effectiviteit van cromoglicinezuur (cromolyn) in tumordragende muizen DEC nummer: 2011.III.03.025 (was 2008.III.05.051)

Achtergrond: Cromolyn is een mestcelstabilisator die mensen op dit moment gebruiken bij allergische reacties zoals hooikoorts. Onderzoekers hebben vastgesteld dat mestcellen ook tumorgroei bevorderen. Daarom willen ze onderzoeken of mestcelstabilisatoren zoals cromolyn een rol kunnen spelen in kankertherapie.

Doel/hypothese: Testen of cromolyn effectief is in muizentumormodellen.

Opzet van onderzoek: Nadat muizen een tumor hebben ontwikkeld worden ze behandeld met verschillende formuleringen van cromolyn. De onderzoekers volgen de tumorgroei in de verschillende experimentele groepen en relateren de effecten aan de formulering.

Titel studie: Co-culturing of mesenchymal stem cells and chondrons to improve cartilage formation DEC nummer: 2011.III.03.026

Samenvoegen van stamcellen uit beenmerg en kraakbeencellen ter stimulatie van de kraakbeenvorming

Achtergrond: Een toenemend aantal jong volwassenen en adolescenten presenteert zich de laatste jaren met knieklachten door een gat in het kraakbeen. Op dit moment is kraakbeentransplantatie de best voor handen zijnde techniek om deze gaten te behandelen. Echter, bij deze therapie moet de patiënt twee keer geopereerd worden en is de kwaliteit van het gevormde kraakbeen niet optimaal. Preklinisch werk heeft aangetoond dat een combinatie van stamcellen uit beenmerg en kraakbeencellen stimulerend werkt op de kraakbeenvorming. Deze resultaten funderen de ontwikkeling van een nieuwe kraakbeentherapie waarbij de patiënt maar eenmaal geopereerd hoeft te worden en de kwaliteit van het gevormde kraakbeen beter is.

Doel/hypothese: Deze studie beoogt het aantonen van de in vivo reproduceerbaarheid van de stimulatie van kraakbeenvorming door het combineren van chondronen met mesenchymale stamcellen.

Opzet van onderzoek: Mesenchymale stamcellen zullen worden geïsoleerd uit humaan beenmerg en chondronen zullen worden verkregen uit gezond humaan donorkraakbeen. De geïsoleerde cellen worden, in 5 verschillende verhoudingen, samengevoegd en gezaaid op 1 soort dragermateriaal (Beriplast®) om vervolgens subcutaan geïmplantéerd te worden in een naakte muis. Analyse van de constructen zal gebeuren op kraakbeenspecifieke eiwitten. In vitro is het stimulatorische effect tussen de twee te testen celtypen reeds aangetoond. De translatie naar een klein in vivo proefdiermodel is een noodzakelijke en logische stap in de verdere ontwikkeling van een eenstapschirurgie voor geïsoleerde kraakbeendefecten.

Titel studie: CD44v6 en CAIX als markers voor tumor detectie en om ziektebeloop te monitoren DEC nummer: 2011.III.03.027

CD44v6 en CAIX als target voor tumor detectie en therapie

Achtergrond: Borstkanker is de meest voorkomende kanker gerelateerde doodsoorzaak in vrouwen. Vroegtijdige ontdekking en behandeling vergroten de kans dat de ziekte niet terugkeert. Om in staat te zijn om de kleine tumoren, voorstadia van tumorontwikkeling en uitzaaïng te kunnen detecteren voor screening, maar zeker ook tijdens de operatie, hebben de onderzoekers verschillende stoffen ontwikkeld die fluorescent gelabeld zijn. Omdat CD44v6 en carbonic anhydrase

9 (CAIX) sterker aanwezig zijn in borsttumoren dan in normaal weefsel en de expressie toeneemt naarmate de borstkanker zich verder ontwikkelt, kan dit een mogelijkheid zijn om ziekteverloop te monitoren en om als therapeutisch doel te dienen.

Doel/hypothese: Het doel van het experiment is het in beeld brengen van de verschillende stadia van borstkanker met tumor specifieke infrarood gelabelde antistoffen en delen daarvan aan de hand van het tumor antigen CD44v6 en CAIX. De onderzoekers verwachten dat deze antistoffen in staat zijn de tumoren te detecteren en dat kleinere fragmenten hier nog beter toe in staat zijn.

Opzet van onderzoek: In dit onderzoek willen de onderzoekers humane tumorcellen die een voorstadium van borstkanker representeren intraductaal (via de tepel) als wel orthotoop inspuiten in een muis. Dit doen ze om de twee gekozen modellen onderling in een muis te vergelijken en om te onderzoeken of de gelabelde antistoffen de verschillende stadia van borstkanker ontwikkeling kunnen detecteren. Omdat het ontstaan en de ontwikkeling van borstkanker tot en met uitzaaingen zeer complex is en dit niet met andere technieken dan muismodellen onderzocht kan worden, zijn de onderzoekers genoodzaakt gebruik te maken van dieren.

Titel studie: Toedieningsmethoden bij muizen trainen

DEC nummer: 2011.III.03.028

Toedieningsmethoden bij muizen trainen

Achtergrond/leerdoel/doelgroep: Deze onderzoeksgroep doet onderzoek naar de behandeling van hematologische maligniteiten. Voor dit onderzoek willen zij kijken of bepaalde cellen van het afweersysteem in staat zijn om tumor cellen in vivo te elimineren. Hiervoor zijn proefdier experimenten van groot belang. Deze onderzoeksgroep willen hiervoor op een juiste manier leren om de muizen in te spuiten aangezien zij nog niet ervaren genoeg zijn om de muizen zelf in te spuiten en daardoor altijd afhankelijk zijn van andere onderzoeksgroepen.

Opzet van onderzoek: Voor het onderzoek is het bepalen van de activiteit van afweercellen in vivo van groot belang. Daarvoor zouden de onderzoekers muisexperimenten willen doen zodat zij meer inzicht krijgen in de in vivo activiteit. Om de muizen op een juiste manier met de verschillende reagentia in te spuiten willen zij dit de komende tijd leren van een ervaren persoon leren. Deze toedieningsmethoden zullen o.a. zijn intraveneus, intraperitoneaal en subcutaan.

Titel studie: NK cel immuuntherapie voor de behandeling van hematologische tumoren

DEC nummer: 2011.III.03.029

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. In muizen is aangetoond dat dit ongewenste neveneffect mogelijk bestreden kan worden door toediening van gespecialiseerde cellen van het immuunsysteem. Het doel is nu het onderzoeken of de zogenaamde Natural Killer cellen hiervoor gebruikt kunnen worden. De veronderstelling is dat de NK cellen een anti-tumor effect kunnen hebben, terwijl ze niet de afstotingsreactie op de normale weefsels vertonen.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen de ontwikkeling van efficiënte en veilige immuuntherapie met cellen een stap dichterbij naar klinische toepassing brengen door de mogelijkheden van natural killer (NK) cellen en hun effect op kankercellen van menselijke origine te testen. In dit geval gaat het om de ziekte van Kahler (multiple myeloom). Daarvoor hebben zij 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. Het effect van de NK celtherapie op de groei van de MM tumoren kan hierdoor in de tijd gevolgd worden. Na inspuiting van de MM cellen resulteert dit in tumor groei. Er wordt chemo-radiotherapie toegediend om de tumoren te reduceren. Daarna is het doel de resterende tumorcellen met NK celtherapie te elimineren. De overleving van de MM cellen wordt 1 maal per week gemonitord met behulp van bioluminescentie.

Titel studie: *Dosisbepaling partieel hydrolysaat voor orale tolerantie inductie
***Orale tolerantie inductie door nieuwe hydrolysaten *Allergeniciteit nieuwe**
hydrolysaten *Sensitiserend vermogen nieuwe hydrolysaten
DEC nummer: 2011.III.03.030

Het ontwikkelen van nieuwe hypoallergene voedingen voor de behandeling van koemelkallergie

Achtergrond: Koemelkallergie is een veel voorkomende aandoening bij jonge kinderen. Op dit moment bestaat er geen behandeling voor en wordt er geadviseerd om koemelk in het dieet te vermijden. Daarom zijn er hypoallergene voedingen ontwikkeld. Deze hypoallergene voedingen bestaan uit geknipte koemelkeiwitten. Uit eerder onderzoek blijkt dat voedingen met hele kleine fragmenten geen allergische symptomen meer kunnen veroorzaken maar ook niet in staat zijn om allergie te voorkomen/genezen. De wat grotere fragmenten kunnen wel allergie voorkomen maar kunnen in ernstige gevallen ook allergische symptomen veroorzaken en zijn daardoor niet geschikt als therapie.

Doel/hypothese: In dit onderzoek proberen de onderzoekers een nieuwe hypoallergene voeding te ontwikkelen voor de behandeling van koemelkallergie. Daarnaast proberen ze meer inzicht te krijgen in het mechanisme achter de behandeling met eiwitfragmenten.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers gebruiken voor dit onderzoek geknipte koemelkeiwit fragmenten met verschillende groottes en testen welke fragmenten geen allergische symptomen meer veroorzaken maar wel allergie kunnen voorkomen. Omdat koemelkallergie een complexe aandoening is waarin veel verschillende weefsels en cellen een rol spelen hebben de onderzoekers hiervoor het intacte dier (muis) nodig. Het testen van de fragmenten is te risicovol om direct in de mens te doen omdat het nog onbekend is hoe koemelkallergische patiënten hierop reageren. Daarnaast is het onmogelijk om het werkingsmechanisme van de eiwitfragmenten verder te onderzoeken in de mens, omdat het nemen van darmbiopten ethisch gezien niet kan.

Titel studie: Mechanismen en therapie voor voedselallergie: De rol van mest
cellen en hun mediators in pinda-geïnduceerde anaphylaxis
DEC nummer: 2011.III.03.031 (was 2010.III.01.014)

Achtergrond: Voedselallergie treedt vaak op bij kinderen, maar ook bij volwassenen. Middels in vitro en in vivo onderzoek in mens en dier wordt getracht mogelijkheden en methoden te vinden om risicofactoren te onderscheiden en nieuwe therapieën te ontwikkelen.

Doel/hypothese: Het doel van deze proefdieraanvraag is te kijken welke cellen (bv mes cellen) en welke stoffen (bv histamine en PAF) een rol spelen in voedselallergie en klinische symptomen hiervan.

Opzet van onderzoek: In deze aanvraag willen de onderzoekers gaan kijken naar de rol van specifieke afweercellen (mestcellen) en de stoffen die deze cellen maken in een pinda voedsel allergie model waarin ook klinische symptomen bestudeerd kunnen worden. Dit wordt o.a. gedaan in muizen die geen mestcellen hebben. De stoffen kunnen worden geremd met speciale remmers.

Titel studie: Immunotherapie voor Berkenpollen allergie met recombinante eiwitten DEC nummer: 2011.III.03.032 (was 2010.III.11.129)

Immunotherapie voor berkenpollenallergie - mogelijkheden van immunotherapie met eiwitten gemaakt in bacteriën

Achtergrond: Berkenpollenallergie treedt vaak op en leidt ook tot voedselallergieën. Middels onderzoek in de muis wordt getracht mogelijkheden en methoden te vinden om risicofactoren te onderscheiden en nieuwe of verbeterde therapieën voor berkenpollenallergie te ontwikkelen.

Doel/hypothese: Immunotherapie voor berkenpollenallergie is nu nog te risicovol. Dit project wil in de muis kijken hoe effectief immunotherapie (in de neus toedienen van allergeen) met vormen van een berkenpolleneiwit gemaakt in bacteriën, berkenpollenallergie in muizen kan behandelen.

Opzet van onderzoek: Muizen worden allergisch gemaakt tegen Betv1 (berkenpollen allergeen), gevolgd door immunotherapie (in de neus) met diverse vormen van Betv1. Hierna volgen luchtweg challenges met berkenpollen om te zien of de immunotherapie effectief is geweest.

Titel studie: Immunotherapie voor voedselallergie: Therapie met gemodificeerd pindaewit DEC nummer: 2011.III.03.033 (was 2010.III.03.055)

Achtergrond: Voedselallergie treedt vaak op bij kinderen, maar ook bij volwassenen. Pinda allergie is ernstig en niet te genezen. Door in vivo onderzoek wordt getracht mogelijkheden en methoden te vinden om risicofactoren te onderscheiden en nieuwe therapieën te ontwikkelen voor pindaallergie.

Doel/hypothese: Het doel van dit project is na te gaan in een muis model hoe effectief immunotherapie de allergische reactie vermindert en in hoeverre een gemodificeerd extract vergelijkbaar is of een verbeterde en veiliger therapie geeft vergeleken met een natief extract

Opzet van onderzoek: In deze aanvraag willen de onderzoekers gaan kijken wat een veilige en effectieve dosis is van het ongemodificeerde of gemodificeerd pindaewitextract in subcutane immunotherapie na sensitisatie in een veelgebruikt muis model voor pinda allergie.

Titel studie: Role of GRK2 in type II diabetes DEC nummer: 2011.III.03.034

Een nieuw mechanisme dat beschermt tegen overgewicht en type 2 diabetes na een hoog vet dieet

Achtergrond: Type 2 diabetes ten gevolge van overgewicht is een belangrijke risicofactor voor het ontstaan van hart- en vaatziekten. De onderzoekers hebben recent gevonden dat een verlaagd gehalte van een bepaald eiwit, genaamd GRK2, beschermt tegen het ontstaan van type 2 diabetes bij muizen. Ze hebben laten zien dat normale muizen overgewicht ontwikkelen en alle symptomen van type 2 diabetes krijgen wanneer ze een vetrijk dieet aangeboden krijgen. Muizen die minder van het eiwit GRK2 kunnen maken door een genetische verandering zijn beschermd tegen zowel het overgewicht als de type 2 diabetes. Er zijn aanwijzingen dat de activiteit van bepaalde ontstekingscellen betrokken is bij het ontstaan van type 2 diabetes/ overgewicht.

Doel/hypothese: Doel van deze studie is na te gaan of een verlaging van GRK2 alleen in ontstekingscellen ook beschermt tegen type 2 diabetes en overgewicht na een vetrijk dieet. Tweede doel is na te gaan of verlaging van GRK2 nadat het overgewicht al ontstaan is de type 2 diabetes kan behandelen.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers hebben muizen beschikbaar met een verlaging van GRK2 in ontstekingscellen of met een normaal GRK2 gehalte. Ze geven de dieren een hoog vet dieet en volgen de ontwikkeling van het gewicht en de suikerhuishouding. De onderzoekers gebruiken ook muizen waarin ze het gen voor GRK2 uit kunnen zetten en zo op

een te bepalen moment het GRK2 kunnen verlagen. Zodra deze dieren ten gevolge van het hoog vet dieet verschijnselen van type 2 diabetes gaan vertonen, zullen ze het GRK2 verlagen en het gewicht en de suikerhuishouding volgen. Het ontstaan van type 2 diabetes is het gevolg van een samenspel tussen verschillende orgaansystemen en kan daarom alleen in dieren onderzocht worden.

Titel studie: Karakterisatie van humane normale stamcellen en stamcellen in leukemie en multiple myeloom

DEC nummer: 2011.III.03.035 (was 2010.III.07.092)

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 bestudering van de eigenschappen van de normale en abnormale SC noodzakelijk.

Doel/hypothese: Voorafgaand onderzoek leverde een methode op om humaan bot te laten groeien onder 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 ze de normale en abnormale bloedcelvorming vanuit patiënten SC onderzoeken.

Titel studie: Targeted delivery of natural anti-inflammatory agents to tumors

DEC nummer: 2011.III.03.037

Invloed van ingepakte natuurlijke ontstekingsremmers op kanker

Achtergrond: Eerder onderzoek heeft laten zien dat bepaalde natuurlijke ontstekingsremmers een gunstig effect kunnen hebben in de bestrijding van kanker. Echter, het effect was matig bij een start van de behandeling bij een tumorgrootte van 150-200 mm³. In deze studie wordt bekeken of het antitumor effect significant is als er wordt gestart met de behandeling bij een kleinere tumorgrootte.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is een geneesmiddel afgifte systeem te ontwikkelen dat een antitumor effect heeft op een niet conventionele manier. De hypothese is: 1) natuurlijke ontstekingsremmers ingepakt in liposomen hebben een significant effect op tumorgroei in vergelijking met vrij geneesmiddel en de controle; 2) Liposomal N-(3-oxo-dodecanoyl) homoserine lacton induceert een significant antitumor effect.

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: 2011.III.03.038

De rol van milt cellen in resistentie tegen chemotherapie

Achtergrond: Patiënten met kanker worden doorgaans behandeld met chemotherapie om de groei en uitzaaiing van de tumor tegen te gaan. Tumoren kunnen helaas resistentie ontwikkelen tegen de chemotherapie waardoor deze niet meer werkt. Het bestuderen van de ontwikkeling van chemotherapie resistentie kan veel inzicht geven in waarom tumoren niet reageren op chemotherapie. Onderzoek in dit lab laat zien dat bepaalde beenmergcellen als reactie op chemotherapie vetzuren kunnen uitscheiden die via bepaalde cellen in de milt kunnen leiden tot de ontwikkeling van resistentie. Verder onderzoek naar het exacte werkingsmechanisme kan leiden tot de ontwikkeling van nieuwe of betere medicatie tegen kanker.

Doel/hypothese: Het bestuderen van de rol van miltcellen in de ontwikkeling van chemotherapie resistentie.

Opzet van onderzoek: Om de verdere rol van miltcellen in resistentie te onderzoeken maken de onderzoekers gebruik van 3 modellen. Ten eerste zullen ze door de specifieke miltcellen die betrokken zijn bij de resistentie te verwijderen kunnen zien of resistentie dan niet meer ontstaat. Ten tweede zullen ze in muizen waarbij de milt verwijderd is de specifieke miltcellen terugplaatsen om te zien of resistentie dan wel weer kan ontstaan. Ten derde zullen ze muizen waarbij de milt is verwijderd behandelen met het medium van een gekweekte milt in aanwezigheid van de vetzuren. Deze aanpak zal moeten laten zien dat de miltcellen als reactie op de vetzuren stoffen kunnen uitscheiden die resistentie kunnen opwekken.

Titel studie: Karakterisering van hIAPP transgene muizen en hybriden
hiervan met andere transgene of knock-out stammen
DEC nummer: 2010.III.02.025

De rol van humaan IAPP (islet amyloid polypeptide) en eilandjesamyloid bij ouderdomssuikerziekte (type 2 diabetes mellitus)

Achtergrond: Type 2 diabetes mellitus (ouderdomssuikerziekte) is een chronische ziekte, met verschillende, ernstige complicaties. Het is een van de belangrijkste oorzaken voor hart- en vaatziekten, waar ongeveer 75% van deze patiënten aan overlijdt. De ziekte kan wel worden behandeld, maar (nog) niet genezen. Op weefselniveau wordt type 2 diabetes gekenmerkt door eiwitafzettingen in de eilandjes van Langerhans in de alvleesklier. De bouwsteen van dit "eilandjesamyloid" is het eiwit IAPP (islet amyloid polypeptide) dat door de eilandjes betacellen (die ook insuline maken) wordt geproduceerd. Vorming van eilandjesamyloid is geassocieerd met dood van betacellen en het ontstaan van een insulinetekort.

Doel/hypothese: Doel: Eilandjesamyloidose komt voor bij 80-90 % van de patiënten met ouderdomsdiabetes en is dus een gemeenschappelijke diabetogene factor in deze heterogene ziekte. Door de eilandjesamyloidose te remmen kan de insulineproductie (langer) gehandhaafd worden en progressie van de ziekte, alsmede het optreden van de vele, ernstige complicaties, worden voorkomen of althans uitgesteld.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers bestuderen eilandamyloidose in transgene muismodellen die het menselijke (humane) IAPP maken, want muizen IAPP kan geen amyloid vormen. Door vergelijking van pancreaseilandjes van humane IAPP transgene muizen en niet-transgene ("wildtype") muizen, willen ze de schadelijke effecten van humane IAPP amyloidvorming voor de insuline producerende cellen onderzoeken, teneinde vervolgens methoden te ontwikkelen om dit ziekteproces te remmen. Behalve pancreaseilandjes geïsoleerd uit muizen gebruiken ze, waar mogelijk, gekweekte cellen voor dit onderzoek. Behalve genexpressie op mRNA niveau bestuderen ze nu ook de rol van peptiden (kleine eiwitten), lipiden en bepaalde aminozuren.

Titel studie: Pharmacokinetic Study of Intravenous versus Intraperitoneal Administration of Cyclophosphamide and Vincristine in Cats with Malignant Lymphoma
DEC nummer: 2011.III.03.039

Onderzoeken of een veranderde en gemakkelijker manier van toediening van chemotherapie bij katten nog steeds verantwoorde goede bloedspiegels geeft

Achtergrond: Katten met kanker worden tegenwoordig met diverse antikanker middelen (chemotherapie) behandeld.

Deze werden tot nu toe via een bloedvat toegediend. Dit is bij katten lastig te doen en de kat moet 5-10 minuten goed gefixeerd worden. Een makkelijker methode is de kat even goed vast te houden en de middelen in de buik te spuiten. Dit gaat binnen 20-30 sec en geeft goede klinische resultaten. Ter wetenschappelijke onderbouwing van deze methode wordt bij dit onderzoek vastgesteld of de hoeveelheden werkzame middelen die in het bloed terecht komen bij beide methode vergelijkbaar zijn. Zo ja, dan kunnen ook moeilijker te behandelen katten behandeld worden en met veel minder stress.

Doel/hypothese: Het in de buik toedienen van chemotherapie geeft vergelijkbare bloedspiegels als wanneer het direct in het bloed wordt toegediend.

Opzet van onderzoek: De biologische beschikbaarheid van chemotherapie toegediend bij 6 katten wordt gemeten, waarbij elke kat zijn eigen controle is. Bij elke kat wordt 1x direct in een bloedvat en drie weken later 1x in de buik een combinatie van 2 antikanker middelen toegediend. Door op verschillende momenten bloed daarna af te nemen via een katheter wordt de biologische beschikbaarheid van de medicijnen bij beide methoden met elkaar vergeleken.

Vergadering 27 april 2011

Titel studie: Effect van I3C in het AIN-76 dieet op de pinda-allergische reactie

DEC nummer: 2011.III.04.041 (was 2009.III.08.065)

Mechanismen en therapie voor voedselallergie: AhR liganden

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. 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 kan niet onderzocht worden met alleen in vitro methoden.

Ons voedsel bestaat uit heel veel verschillende stoffen, die een effect kunnen hebben op de voedselallergische reactie. Door het eten van bepaalde voedingstoffen zou voedselallergie misschien verminderd kunnen worden, omdat deze stoffen een remmende werking hebben op de allergische reactie.

Doel/hypothese: Uit de literatuur blijkt dat Arylhydrocarbon receptor liganden 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 bekeken hoe een dieet dat rijk is aan een bepaald AhR ligand (I3C) de pinda-allergische reactie kan beïnvloeden. I3C bevindt zich bv in broccoli.

Opzet van onderzoek: De muizen krijgen een dieet, arm aan plantaardige stoffen verrijkt met de stof I3C. (Plantaardige stoffen kunnen ook AhR liganden bevatten, daarom krijgen de muizen een dieet arm aan plantaardige stoffen, zodat de onderzoekers het effect van I3C kunnen bestuderen). I3C wordt in het lichaam omgezet in ICZ, dat een zeer sterk AhR ligand is. Na 2 weken worden de muizen allergisch gemaakt voor pinda en zal er worden gekeken hoe dit I3C in het dieet de pinda-allergische reactie kan beïnvloeden.

Titel studie: Evaluation of the chronic integrity of the tongue advancement device components in pigs

DEC nummer: 2011.III.04.042

Testen van een tong suspensie systeem in de minipig

Achtergrond: Slaapapneusyndroom is een medische term voor een slaapstoornis waarbij tijdens de slaap perioden voorkomen van ademstilstand. Men spreekt van een Slaapapneusyndroom (SAS) als dit hoger dan 5 stilstanden per uur bedraagt. Hierdoor daalt het zuurstofgehalte in de weefsels. De hersenen geven het lichaam een signaal om wakker te worden. Na ontwaken, vaak met een schok, wordt de ademhaling weer hervat. Eén van de oorzaken is de obstructie van de luchtpijp door de tong. Voor deze groep van patiënten werd een te implanteren systeem ontwikkeld wat de tong verhindert terug te vallen in/voor de luchtpijp.

Doel/hypothese: Het primaire doel van het beschreven project is de bestudering van de interactie van de verschillende componenten van het tongsuspensiesysteem met de biologische omgeving, de omgeving waarin het systeem is geïmplanteerd en de eisen waar het systeem aan moet voldoen verder te specificeren.

Opzet van onderzoek: In de beschreven studie wordt het tongsuspensiesysteem geïmplanteerd in minipigs. Er zullen verschillende hypothesen worden getest, met de bedoeling een beter begrip te ontwikkelen over de interactie van het implantaat met de biologische omgeving. Dit alles met het uiteindelijk doel een effectief apparaat te ontwikkelen dat kan worden gebruikt in patiënten lijdend aan slaapapneu. De studie kan alleen plaatsvinden in een in-vivo model zoals de minipig vanwege de complexiteit van de te bestuderen interacties met de omliggende biologische omgeving.

Titel studie: Mechanismen van voedselallergie: de rol van NKG2D en stress surveillance DEC nummer: 2011.III.04.043 (was 2010.III.01.015)

Mechanismen van voedselallergie: de rol van NKG2D en stress surveillance

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: Uit voorafgaand onderzoek is gebleken dat een specifiek type immuuncellen in de darm een belangrijke bijdrage leveren aan het ontstaan van voedselallergie. In deze proefdieraanvraag willen de onderzoekers nagaan welke specifieke moleculen en signaalstoffen een rol spelen, met daarbij de nadruk op moleculen die van belang zijn bij evenwichtige responsen van het immuunsysteem van de darm (stress surveillance).

Opzet van onderzoek: De rol van een bij stress surveillance betrokken molecuul (NKG2D) wordt onderzocht door dit molecuul te blokkeren met behulp van een specifieke antilichaam, of door muizen te gebruiken die dit molecuul niet hebben. Het effect hiervan op de voedselallergische respons geeft aan of dit molecuul inderdaad van belang is. Door de complexe werking van het afweersysteem is dit onderzoek maar beperkt mogelijk in in vitro modellen. In deze aanvraag zal er wel gewerkt worden aan het opzetten van een in vitro systeem om het mechanisme van stress surveillance te kunnen bestuderen. Hiervoor zijn donordieren nodig.

Titel studie: Pilot studie: dosering + sampling schema voor kisspeptin stimulatietesten DEC nummer: 2011.III.04.044

Kisspeptin: de poortwachter voor de hormonale regulatie van de voortplanting. Een target voor niet-chirurgische neutralisatie bij de hond?

Achtergrond: Mensen en muizen waarbij de belangrijkste poortwachter van de voortplanting “kisspeptin” onwerkzaam is, komen niet in de puberteit en zijn steriel. Als kisspeptin bij een volwassen dier, bv rat, muis of aap, wordt geblokkeerd, dan worden mannelijke dieren steriel en vrouwelijke dieren acyclisch. De dieren (inclusief de mens) waarbij kisspeptin onwerkzaam is (gemaakt), vertonen geen andere verschijnselen dan steriliteit of het uitblijven van de puberteit. Kisspeptin is daarom een mogelijk belangrijke target voor medicamenteuze contraceptie. Het eiwit en de receptor zijn onlangs aangetoond in verschillende weefsels van de hond. Over de rol van kisspeptin bij de hond is echter nog niets bekend.

Doel/hypothese: Met behulp van stimulatietesten kan het effect van kisspeptin op geslachtshormonen worden bepaald. Kisspeptin stimuleert de afgifte van een belangrijk hormoon in de hersenen, dat via andere hormonen de activiteit van de eierstokken stimuleert. Dit is bij andere diersoorten getest, maar nog niet bij de hond. Bij de andere diersoorten werden geen bijwerkingen gezien na toediening van kisspeptin.

Opzet van onderzoek: Bij 6 Beagle teefjes, die hormonaal in een rustfase (anoestrus) zijn, wordt er wekelijks een kisspeptin stimulatietest gedaan (in totaal 7 keer, iedere keer met een andere dosering: 0, 1, 5, 10, 30, 50 en 100 ug/kg). Per stimulatietest wordt er 4 ml bloed afgenomen op de volgende tijdstippen: -40, 0, 10, 20 30, 40, 60, 90, 120 min. voor de bepaling van de diverse hormonen (op T=0 wordt kisspeptin toegediend). Aan de hand van dit onderzoek wordt de optimale kisspeptin dosering bepaald en de relevante tijdstippen voor bloedafname. Deze gegevens dienen voor de vervolgstudie om tijdens meerdere fases van de cyclus en de anoestrus, de rol van kisspeptin in kaart te brengen.

Titel studie: Immunisatie ten behoeve van hybridoma's DEC nummer: 2011.III.04.045 (was 2009.III.03.023)

Immunisatie ten behoeve van het maken van antistoffen tegen menselijke eiwitten

Achtergrond: Antistoffen reageren heel specifiek met eiwitten waartegen ze gericht zijn en kunnen daarom ook zeer gericht ingezet worden als therapie bij bijv. ontstekingsziekten en kanker. De specifieke antistoffen moeten daarvoor eerst gevormd en geïsoleerd worden in proefdieren.

Doel/hypothese: Het maken van antistoffen tegen menselijke eiwitten met als doel ziekten te behandelen en/of te bestuderen.

Opzet van onderzoek: Antistofvormende cellen worden verkregen uit muizen en onsterfelijk gemaakt door ze te fuseren met tumorcellen. De zo verkregen "hybridoma's" maken continu de gewenste antilichamen. Om antistofvormende cellen te verkrijgen is immunisatie van muizen nodig met het antigeen (in dit project eiwitten) waartegen antistoffen gewenst zijn.

Titel studie: Validatie van de inzet van de SENSE-koe in het klinisch onderwijs DEC nummer: 2011.III.04.047

Validatie van de inzet van de SENSE-koe in het klinisch onderwijs

Achtergrond/leerdoel/doelgroep: Het rectaal onderzoek van het geslachtsapparaat van een rund is een cruciaal onderdeel bij het klinisch onderzoek van voortplantingsproblemen. De oriëntatie in het levende dier is erg lastig bij ongeïsoleerden. Hierdoor is een aantal oefeningen bij het rund nodig voordat het geslachtsapparaat snel kan worden beoordeeld. De SENSE-koe is een model waarin door de student de oriëntatie geoefend kan worden, waardoor de noodzaak zal afnemen om proefdieren voor dit doel in te zetten. Dit onderzoek is ter validatie van de SENSE-koe, als een proefdiervervangend alternatief in het onderwijs.

Opzet van onderzoek: Om de waarde van de SENSE koe te testen worden twee groepen studenten diergeneeskunde gebruikt, die weinig of geen ervaring met het rectaal onderzoek van het geslachtsapparaat van een rund hebben. De controle groep start direct met het onderzoek van een rund en kan daarna nogmaals hun vorderingen in een proefdier tonen. De onderzoeksgroep begint in de SENSE koe en voelt vervolgens ook twee keer een rund. Tijdens het rectaal onderzoek wordt de tijd waarin de structuren van het geslachtsapparaat door de student gevonden wordt, opgenomen. De verwachting is dat de proefgroep een veel snellere leercurve laat zien dan de controlegroep.

Er zijn geen alternatieven beschikbaar om dit doel te bereiken en het is daarom alleen mogelijk met de inzet van runderen.

Titel studie: Cartilage regeneration using a PCL-HA scaffold in combination with a growth-factor enriched hydrogel: a pilot study DEC nummer: 2011.III.04.048

Kraakbeenregeneratie met behulp van nieuwe celvrije implantaten

Achtergrond: Osteoartrose is een van de meest voorkomende aandoeningen van het spierskeletstelsel. Een van de oorzaken van osteoartrose wordt gevormd door onbehandelde kraakbeendefecten. Binnen de regeneratieve geneeskunde wordt er onderzoek gedaan naar de mogelijkheid om dit soort defecten te kunnen repareren met celvrije technieken. Voorafgaand onderzoek heeft aangetoond dat implantaten gemaakt van zowel synthetisch als natuurlijk materiaal in

Rechts: De oude manier van het opvoelen van het geslachtsapparaat in het onderwijs Diergeneeskunde.



Onder: SENSEA-koe

Een bekende handeling van dierenartsen is het voelen van het geslachtsapparaat bij het rund. Er is nu een opvoelmodel gemaakt, waarmee studenten diergeneeskunde de driedimensionale oriëntatie binnen het bekken van een koe kunnen aanleren middels dezelfde herkenningspunten als binnen een levende koe. Het model, de Sensesakoe, maakt gebruik van siliconen organen met sensoren, die in verbinding staan met een computer. Het deel dat de student aanraakt, licht op op het scherm.



combinatie met een groeifactor, kraakbeenregeneratie kunnen stimuleren (Lee CH et al, Lancet 2010). Om de effectiviteit van de implantaten en de mate van kraakbeenregeneratie te bestuderen zal een pilot-studie bij paarden worden uitgevoerd.

Doel/hypothese: Het doel van deze pilot-studie is om te onderzoeken of het gebruik van speciale bio-actieve (met groeifactor gecombineerde) synthetische implantaten leidt tot kraakbeenregeneratie in kraakbeendefecten in de knie of pols van een paard.

Opzet van onderzoek: Het gaat hier om een pilot-studie bij twee paarden. Er zullen twee defecten gecreëerd worden per paard. Bij paard 1: twee defecten (9mm) in de knieën, waarvan er 1 wordt opgevuld met het implantaat, bij paard 2: twee defecten (9mm) in de carpi (polsgewrichten), waarvan er 1 wordt opgevuld met het implantaat. Na 4 maanden zal het herstelweefsel na explantatie worden geanalyseerd. Daarnaast zullen er een viertal pockets worden gemaakt in de spier van het achterbeen (dijspier) waarin 4 botvorming-stimulerende materialen worden geplaatst. Er wordt gebruik gemaakt van het paardenmodel in verband met de sterke overeenkomsten in kraakbeeneigenschappen van de knie tussen mensen en paarden.

Titel studie: Distinct T cell receptors mediate different anti-tumor-reactivity in vivo

DEC nummer: 2011.III.04.049 (was 2008.III.03.021)

Achtergrond: Specifieke activatie van witte bloedcellen (met name T cellen), die eiwitten op het oppervlak van tumor cellen 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 zo geprogrammeerd worden met genen, dat ze tumorspecifieke capaciteiten krijgen en daardoor tumoren gericht kunnen opruimen. 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: In vitro heeft de techniek zich al bewezen. Het doel van dit experiment is het aantonen van efficiëntie en veiligheid van geherprogrammeerde T-cellen in vivo. De verwachting is dat de aangepaste T cellen met een hoge tumoraffiniteit beter in staat zijn de tumor cellen te herkennen en te elimineren dan de T cellen met een lagere affiniteit. Opzet van onderzoek: In een preklinisch model zullen aangepaste humane T cellen, die verschillende reactiviteiten hebben voor tumorcellen, ingespoten worden in tumor dragende muizen. Op deze manier kunnen de onderzoekers, door te kijken naar tumorgroei, bepalen of de T cellen, die een hoge affiniteit hebben gekregen, in staat zijn beter tumorgroei te remmen, dan de cellen die een lage affiniteit hebben. Dit zal belangrijke informatie verschaffen over de ontwikkeling van T-cellen met een hoge affiniteit. Daarbij zal dit experiment belangrijke informatie verschaffen over of de onderzoekers in staat zijn om de huidige immunotherapeutische protocollen te verbeteren.

Titel studie: Intraductaal cisplatin en PARP-inhibitor ter preventie van borsttumoren in een BRCA1-deficient muis tumormodel

DEC nummer: 2011.III.04.050

Intraductaal cisplatin en PARP-inhibitor ter preventie van borsttumoren in een BRCA1-deficient muis tumormodel

Achtergrond: Borstkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen. Een van de vormen van behandeling is chemotherapie. Momenteel wordt chemotherapie oraal of intraveneus toegediend (systemisch), 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 lokaal medicatie toe te dienen. De onderzoekers willen het effect van via de tepel gegeven medicatie bepalen in een muismodel dat lijkt op de

menselijke, erfelijke vorm van borstkanker.

Doel/hypothese: Het doel van dit onderzoek is het bepalen wat het effect is van via de tepel toegediende therapie op het voorkomen van borstkanker in een muismodel dat lijkt op de menselijke, erfelijke vorm van borstkanker.

Opzet van onderzoek: De muizen zullen behandeld worden met via de tepel gegeven medicatie met of zonder systemisch gegeven medicatie en vervolgens zal de tumorontwikkeling worden gevolgd. De hypothese is dat via de tepel behandelde muizen minder tumoren ontwikkelen dan de onbehandelde muizen.

Titel studie: Pilot: Distributie van geïnjecteerde humane T cellen in gehumaniseerde “scaffold muizen”

DEC nummer: 2011.III.04.051

Pilot: Distributie van geïnjecteerde humane T cellen in gehumaniseerde “scaffold muizen”

Achtergrond: Kanker kan effectief worden behandeld met afweer(=immuun)cellen van een gezonde donor. De effectiviteit en veiligheid dienen verder geoptimaliseerd te worden. De onderzoekers hebben nu de beschikking over een uniek muizenmodel om humane kanker- en afweercellen te bestuderen.

Doel/hypothese: Elk type afweercel dat toegediend wordt, heeft een “eigen” plek in het lichaam nodig om te overleven. Zogenoemde “T-central memory” zullen hoofdzakelijk in milt en lymfeklieren overleven, “T-effector memory” zullen in het humane bot (beenmerg) overleven.

Opzet van onderzoek: Muizen met een defect immuunsysteem kunnen humane cellen bij zich dragen. Deze muizen krijgen kunstmatige humane botstructuren (“scaffolds”) toegediend. Hierin groeit humaan beenmerg. Hierna krijgen deze muizen systemisch humane T-cellen toegediend en wordt beoordeeld of bepaalde type T-cellen juist buiten of binnen het humane bot kunnen overleven.

Vergadering 25 mei 2011

Titel studie: In vivo effect of differentiated tumor cells on tumor growth in colorectal cancer
DEC nummer: 2011.III.05.053

De rol van gedifferentieerde tumorcellen in dikkedarmkanker

Achtergrond: Dikkedarmkanker is de derde meest voorkomende vorm van kanker in de westerse wereld. Chemotherapie is niet curatief en chirurgische resectie is slechts mogelijk in een klein gedeelte van de patiënten. Darmtumoren zijn net als normaal darmweefsel hiërarchisch opgebouwd. Een klein aantal 'kankerstamcellen' drijft tumorgroei en metastasering, zoals normale stamcellen de continue vernieuwing van darmweefsel stuwen. Het is van groot belang om te onderzoeken wat de signalen zijn waarvan kankerstamcellen afhankelijk zijn. Het is de verwachting dat alleen dan tumorgroei bij de wortel kan worden aangepakt.

Doel/hypothese: Kankerstamcellen hebben gedifferentieerde support-tumorcellen nodig om hun tumorinitiërend en regenererend vermogen te behouden.

Opzet van onderzoek: Combinaties van kankerstamcellen en gedifferentieerde support-cellen (die zelf niet tumorigeen zijn) worden ingespoten in de flank van muizen en het effect op tumorgroei zal bepaald worden. Het is de verwachting dat de co-injectie van niet-tumorigene support cellen de tumorgroei toch enorm zal stimuleren.

Titel studie: Oefenen met intraveneus injecteren ten behoeve van verschillende experimentele diermodellen
DEC nummer: 2011.III.05.054

Oefenen met intraveneus injecteren ten behoeve van verschillende experimentele diermodellen

Achtergrond/leerdoel/doelgroep: Voor het leren van technieken die worden toegepast in onderzoek is oefenen noodzakelijk. Om de medewerker in staat te stellen mee te kunnen doen in het onderzoek moet de techniek voldoende beheerst worden door deze medewerker.

Opzet van onderzoek: De medewerker zal middels maximaal 10 injecties per muis onder begeleiding oefenen met intraveneus injecteren van fysiologisch zout. Een persoon werkt aan 1 dier. Proefdieren zijn hiervoor noodzakelijk, omdat deze vaardigheid op een verantwoorde wijze op deze dieren uitgevoerd dient te worden in vervollexperimenten.

Na afloop van het experiment zullen er verschillende organen uit het dier geïsoleerd worden voor de optimalisatie van verschillende analyse technieken.

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: De zaadcelvorming begint met 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 moet nauwkeurig worden gereguleerd: te veel self-renewal leidt tot onvruchtbaarheid, omdat te weinig differentiërende kiemcellen gevormd worden; te veel differentiërende delingen leiden ook tot onvruchtbaarheid, omdat dan de voorraad aan SSCs steeds verder uitgeput raakt en het gehele proces na verloop van tijd uitdooft.

De SSCs bevinden zich in een specifieke niche. De omstandigheden in de niche bepalen 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 enerzijds de bloedvaten belangrijke signaalstoffen aanvoeren, anderzijds de somatische cellen in de testis dergelijke factoren produceren. Zo vormen de Leydig cellen die tussen de zaadbuizen liggen het mannelijk geslachtshormoon androgenen én de groeifactor *Ins13*. De Sertoli cellen zijn de enige celtype in de testis die in direct contact staat met de kiemcellen, en dus ook met de SSCs. Hormonen uit de hypofyse, met name FSH, kunnen bij vissen de vrijzetting van hormonen/groeifactoren uit de cellen van Leydig en van Sertoli reguleren en daarmee indirect het delingsgedrag van de SSCs beïnvloeden. Een deel van het onderzoek richt zich daarom op de effecten van FSH op de productie van hormonen en groeifactoren door de cellen van Leydig en Sertoli, en op de daaruit voortvloeiende verandering van het delingsgedrag van de kiemcellen. Bovendien hebben de onderzoekers in recent onderzoek een viertal groeifactoren geïdentificeerd (uit cellen van Leydig: *Ins13*; uit cellen van Sertoli: *Amh*, *Gsdf*, en *Igf3*) die de FSH effecten “vertalen” richting de zich ontwikkelende kiemcellen.

Bij dit onderzoek is verder een methodisch aspect van belang. Bij vissen kan – i.t.t. zoogdieren – de zaadcelvorming in primaire weefselcultuur bestudeerd worden. De onderzoekers hebben een testis weefselkweekstelsel voor de zebra-vis ontwikkeld dat ze in staat stelt een groot deel van het geplande onderzoek in weefselkweek uit te voeren. Dit zijn weliswaar telkens nieuwe, primaire kweken, maar experimenten in vivo met levende dieren kunnen voor een groot deel vervangen worden.

De verwachte resultaten zijn van belang voor twee velden: basaal onderzoek naar de endocriene regulatie van SSCs/spermatogenese, en toegepaste aspecten m.b.t. de inzetbaarheid van resultaten verkregen bij de zebra-vis voor toepassing in de aquacultuur biotechnologie (vervroegde puberteit [dus vervroegd start van differentiërende delingen van SSCs]). Het laatste aspect speelt voor deze aanvraag een belangrijke rol, omdat een deel van de financiering van het aangevraagde onderzoek uit deze ‘hoek’ komt.

Doel/hypothese: Gebruik van het zebra-vis testis weefselkweek stelsel voor onderzoek naar

a) productie van hormonen/groeifactoren door testisweefsel, en

b) naar de effecten van deze hormonen/groeifactoren op SSCs en verdere stappen van de zaadcelvorming

Opzet van onderzoek: Testis weefsel van volwassen zebra-vissen wordt gekweekt met hormonen (androgenen, FSH) dan wel met groeifactoren (*Ins13*, *Amh*, *Gsdf*, *Igf3*, of bepaalde combinaties ervan) voor een periode van 1-7 dagen. Het weefsel wordt vervolgens gebruikt voor morfologisch, fysiologisch, of moleculair biologische analyses. Soms is het voor de vraagstelling belangrijk dat de testis voor begin van de kweekperiode verrijkt raakt aan SSCs. Dit wordt bereikt door de dieren 3 weken voor het verzamelen van het weefsel in water te laten verblijven dat een lage concentratie van oestrogenen bevat.

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 celty-

pes 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: Differentiatie en activatie van humane ontstekingsremmende T-cellen (Treg) in allo-transplantatie
DEC nummer: 2009.III.12.118

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. De omgeving in de organen waarin T-cellen opereren is cruciaal voor de ontwikkeling van GvHD (Graft-versus-Host Disease) en GvT (Graft-versus-Tumor). Deze omgeving, die centraal staat in deze aanvraag, is niet voldoende in vitro of in computermodellen na te bootsen.

Vergadering 22 juni 2011

Titel studie: Onderwijs assistenten chirurgie

DEC nummer: 2011.III.06.055, was 2008.III.08.091

Vaardigheidsonderwijs

Achtergrond: Het betreft vaardigheidsonderwijs voor assistenten die in opleiding zijn tot chirurg. Bewust is er voor gekozen per onderwijssessie één proefdier (varken) te reserveren voor één oudere jaars (jaar 4 tot 6) en één jongere jaars (jaar 1 tot 3). Dit ten einde enerzijds het aantal benodigde proefdieren tot een minimum te beperken, maar anderzijds ook ruim voldoende aandacht en tijd aan de individuele assistent te kunnen besteden. Bovendien is in de 12 jaren dat dit onderwijs geven wordt, duidelijk gebleken dat de assistenten er ook veel van leren door elkaar te moeten assisteren. Er bestaan verplichte landelijke cursussen voor assistenten in opleiding tot chirurg waarin specifieke basale vaardigheden, zoals hechten en knopen, worden onderwezen. Daarnaast bestaan er eveneens verplichte cursussen voor het aanleren van basale endoscopische technieken (sleutelgatchirurgie). Deze kunnen prachtig op simulatieprogramma's op de computer worden geoefend. Dit geldt echter niet voor de conventionele "open" chirurgie, zodat deze doorgaans tijdens operaties op de patiënt worden aangeleerd. De opleiders vinden dit geen optimale situatie en hebben er voor gekozen een aantal niet in voornoemde cursus onderwezen technische handelingen op een levend organisme te onderwijzen, met een anatomie die in ieder geval vergelijkbaar is met die van de mens. Zodoende is gekozen voor het onderwijs op geanestheesde varkens. Bovendien kunnen aan het einde van dergelijke onderwijssessies ook spoedeisende chirurgische handelingen worden gedoceerd hetgeen op geen enkele andere wijze mogelijk is.

Opzet van het onderwijs: De onderwijssessies beslaan vrijwel een gehele dag waarbij begonnen wordt met laparotomie (openen van de buik). Vervolgens wordt een aantal ingrepen geoefend, welke in onderling overleg tussen leermeester en beide assistenten van te voren zijn afgestemd. Zodoende kunnen de assistenten zich goed voorbereiden en kan ook gericht gewerkt worden aan "problem solving" ten tijde van de operatie. Ook dit is iets dat op geen enkele andere wijze kan worden onderwezen. Het uiteindelijke doel is de assistenten een belangrijke stap voorwaarts op de leercurve te doen zetten. Met de huidige bezetting wordt iedere assistent tenminste tweemaal per jaar aan dergelijke onderwijssessies onderworpen. Deze onderwijsopzet wordt door zowel stafleden als assistenten hogelijk gewaardeerd.

Titel studie: Health and performance of pigs

DEC nummer: 2009.III.02.018

Voedingstrategieën 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. Diervoederingredienten worden uitgebreid getest voordat zij in de EU mogen worden gebruikt.

Doel/hypothese: Via aanpassingen in de voeding is het mogelijk de gezondheidstatus van varkens positief te beïnvloeden.

Opzet van 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-/houderijcondities.

Titel studie: Kinetiek van Alkalische Fosfatase DEC nummer: 2011.III.06.057 (was 2009.III.01.004)

Achtergrond: Alkalische fosfatase (AP) vervult verschillende functies in het organisme als een enzym dat in staat is verschillende substraten te defosforyleren, zoals nucleotiden en bacteriële endotoxinen. Beide substraten zijn betrokken bij acute en chronische ontstekingsreacties. Het gevolg hiervan is dat zowel bacteriële producten van buiten als stoffen die vrijkomen uit beschadigde cellen ontgift worden door dit enzym en ontstekingsreacties voorkomen worden. De effectiviteit als ontstekingsremmer is aangetoond van AP geïsoleerd uit runderdarmen. Dit voor de mens lichaamsvreemde eiwit kan vanwege mogelijke immunologische reacties slechts kortdurend gebruikt worden. Daarom wordt nu een rhAP ontwikkeld. Doel/hypothese: Recombinant humaan alkalische fosfatase (rhAP) is in ontwikkeling als geneesmiddel voor behandeling van inflammatoire aandoeningen. Vaststellen van een goed doseringsschema is hierbij van belang. Opzet van onderzoek: Effectiviteit wordt bestudeerd in een muizenmodel, waarbij de koortsreactie op LPS toediening geantagoneerd wordt met rhAP. De kinetiek van het rhAP wordt bestudeerd in varkens voorzien van een vaste lijn in de bloedbaan (vena jugularis catheter) waaruit frequent kleine bloedmonsters verzameld worden na rhAP toediening.

Titel studie: Spatially defined controlled release of growth factors in 3D-fiber deposited scaffolds DEC nummer: 2011.III.06.058

Vertraagde afgifte van groeifactoren in 3D geprinte constructen met een regionale architectuur

Achtergrond: De genezing van bot kan worden geïnduceerd met behulp van eiwitten zoals BMP-2 en BMP-7 welke zorgen voor de aanmaak van nieuw bot. Deze eiwitten zijn echter vaak duur en moeten in grote hoeveelheden worden toegediend, omdat deze eiwitten snel in de bloedbaan worden afgebroken. Door gebruik van gereguleerde (vertraagde) afgifte van deze eiwitten kunnen deze mogelijk efficiënter en in kleinere hoeveelheden worden toegediend.

Hetzelfde geldt voor VEGF, een stof die een belangrijke rol speelt bij het aanleggen van bloedvaten.

Om donorbot te kunnen vervangen moet een construct botvorming en het aanleggen van bloedvaten stimuleren.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is het bestuderen van de bot- en bloedvatvorming wanneer verschillende eiwitten (BMP-2, BMP-7, VEGF) in geprinte 3D-constructen op een bepaalde plaats en in een bepaalde tijdsspanne vrijkomen.

De hypothese is dat het vertraagd afgeven van deze eiwitten met een korte halfwaarde tijd betere resultaten geeft dan zonder. (Meer bot bij BMP2/7, meer vascularisatie bij VEGF.)

Opzet van onderzoek: In de geprinte constructen zullen de onderzoekers op bepaalde plaatsen vertraagde afgifte van eiwitten inbouwen. Vervolgens kijken ze 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 kweekschaaltje. Voor dit onderzoek willen de onderzoekers een muismodel gebruiken. Door onderhuids constructen te plaatsen kunnen ze goed naar de invloed van de verschillende plaats en timing van groeifactoren op de bot-, en bloedvatvorming bekijken. Per muis kunnen 4 constructen worden geplaatst zonder dat ze elkaar kunnen raken en beïnvloeden.

Titel studie: Muismodel opzetten voor orale immunotherapie (OIT) voor koemelkallergie; Hydrolysaten testen in OIT model; Peptides testen in OIT model; Effect van prebiotica in OIT model DEC nummer: 2011.III.06.059

Het testen van hypoallergene voedingen voor orale immunotherapie voor koemelkallergie

Achtergrond: Koemelkallergie is een veel voorkomende aandoening bij jonge kinderen. Op dit moment bestaat er geen behandeling voor en wordt er geadviseerd om koemelk in het dieet te vermijden. Daarom zijn er hypoallergene voe-

dingen ontwikkeld. Deze hypoallergene voedingen bestaan uit geknipte koemelkeiwitten die geen/minder symptomen veroorzaken. Tevens worden er op dit moment veel studies gedaan waarbij koemelk- allergische patiënten een oplopende dosis koemelk krijgen om tolerantie te induceren, ook wel immunotherapie genoemd. Helaas is de kans op bijwerkingen hierbij groot.

Doel/hypothese: In dit onderzoek proberen de onderzoekers een muismodel te ontwikkelen voor orale immunotherapie voor koemelkallergie. In het model willen ze hypoallergene voedingen testen om te bepalen of ze tolerantie kunnen induceren met minder bijwerkingen. Daarnaast proberen ze meer inzicht te krijgen in het mechanisme achter immunotherapie.

Opzet van onderzoek: In dit onderzoek worden de muizen eerst allergisch gemaakt en worden ze daarna behandeld met koemelk of hypoallergene voedingen. Omdat koemelkallergie een complexe aandoening is waarin veel verschillende weefsels en cellen een rol spelen hebben de onderzoekers voor het onderzoek naar deze aandoening het intacte dier (muis) nodig.

Titel studie: CD1d gemedieerde vetweefsel inflammatie bij obesitas na kortdurend laagvet dieet DEC nummer: 2011.III.06.061

De rol van CD1d bij het voorkomen van vetweefselontsteking en suikerziekte, na een kortdurend dieet

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 betrokken bij dit project 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 ontwikkelen van vetweefselontsteking en suikerziekte, na een laagvet dieet van 6 weken en onderzoeken of het CD1d eiwit zijn functie uitoefent door specifieke afweer cellen in het vetweefsel te stimuleren of te onderdrukken.

Opzet van onderzoek: Muizen met en zonder het CD1d eiwit (knockout muizen voor CD1d) worden 6 weken lang op een laagvet dieet gezet. Na 5 weken wordt bekeken of de muizen suikerziekte (Diabetes Mellitus type II) hebben ontwikkeld. Bij de helft van de muizen worden na 4 weken verschillende afweercellen in het vetweefsel onderdrukt, om te onderzoeken of dit de ontwikkeling van suikerziekte bij de muizen kan voorkomen.

Vergadering 13 juli 2011

Titel studie: Do vitamin D and zinc play a role in the regulation of copper uptake in dogs?

DEC nummer: 2011.III.07.062

Welke rol spelen zink en vitamine D in de koperstofwisseling van gezonde honden?

Achtergrond: Koperstapeling is een regelmatig voorkomende ziekte bij een aantal hondenrassen. Het koper stapelt zich in de lever en zorgt daar voor beschadiging van levercellen met soms fatale afloop. De behandeling bestaat uit het verminderen van de koperopname vanuit de voeding. Helaas heeft dit onvoldoende effect. Onderzocht wordt of een verhoogd zinkgehalte en/of een verlaagd vitamine D gehalte het optreden van deze ziekte kan voorkomen.

Doel/hypothese: Hypothese: zink en vitamine D beïnvloeden de koperabsorptie bij gezonde honden.

Opzet van onderzoek: 8 gezonde Beagles zullen worden gebruikt voor deze studie. Zij dienen ouder dan 1 jaar te zijn en in een goede gezondheid. Zij zullen 5 verschillende diëten krijgen met als variabelen de koper, zink en vitamine D concentratie (d.w.z. compleet uitgebalanceerd diëten met koper- en zinkgehalten die liggen binnen de minimale en maximale toegestane hoeveelheden). Om de koperabsorptie te kunnen bepalen maken de onderzoekers hierbij gebruik van een stabiel isotoop. Voor het bepalen van de endogene fecale fractie wordt gebruik gemaakt van een radioactief isotoop dat geïnjecteerd wordt. In totaal wordt gebruik gemaakt van 5 tijdsperiodes van 4 weken, waarbij telkens eenmalig de isotoop zal worden toegediend.

Titel studie: Praktisch onderwijs Anatomie, Fysiologie en Pathologie voor Bachelor en Master Diergeneeskunde

DEC nummer: 2011.III.07.063 (was 2008.III.08.074)

Praktisch onderwijs bereidt voor op de reële praktijk van de dierenarts, waarbij een goede oriëntatie van de anatomische ligging van diverse organen in levende en dode dieren essentieel is. Studenten leren het welzijn van dieren onder diverse omstandigheden (rust, speciale omgevingen en inspanning) beoordelen aan de hand van hun gedrag. Daarnaast worden de fysiologische aanpassingsmogelijkheden van de dieren bekeken.

Titel studie: Praktisch onderwijs met Gezonde Paarden en Ponies

DEC nummer: 2011.III.07.064

Praktisch onderwijs met Gezonde Paarden en Ponies

Achtergrond/leerdoel/doelgroep: Het onderwijs is opgezet om studenten diergeneeskunde zo goed mogelijk voor te bereiden op hun rol als (paarden-) dierenarts.

Titel studie: Koepelaanvraag diergebonden onderwijs

DEC nummer: 2011.III.07.065

Achtergrond/leerdoel/doelgroep: Gedurende de studie Diergeneeskunde volgen studenten in verschillende fases van hun studie diergebonden onderwijs zodat zij de noodzakelijke kennis en praktische handvaardigheden kunnen opdoen met verschillende diersoorten die nodig zijn voor het kunnen uitoefenen van het dierenartsenvak. Het diergebonden onderwijs dat onder deze koepelaanvraag valt bestaat in grote lijn uit het leren hanteren en onderzoeken van de verschillende diersoorten. Het is daarbij belangrijk om te weten dat de benadering van dieren per soort kan afwijken, waardoor de grote variatie in diersoorten te verklaren is. Naast het leren hanteren en onderzoeken van de diverse diersoorten, wor-

den ook “eenvoudige” ingrepen geoefend. Onder deze eenvoudige ingrepen wordt o.a. verstaan het leren geven van injecties en het afnemen van bloed.

Praktiserende dierenartsen dienen voordat een diagnose gesteld en een therapie ingesteld kan worden, een volledig lichamelijk onderzoek uit te voeren bij de aangeboden patiënten. Het curriculum voor de studenten diergeneeskunde bevat, naast de nutsdieren (paard, koe, varken, kip) ook de huisdieren hond en kat en de huis- en hofdieren waaronder vogels, konijn, fret, reptielen, etc. Het klinisch diagnostisch onderzoek is daarmee de fundering voor een goede opleiding tot dierenarts. Onder het volledig lichamelijk onderzoek valt vooral het algemeen onderzoek (ademhaling, pols, temperatuur, slijmvliezen, lymfeknopen) en onderzoek van longen, maag-darmstelsel, nieren en geslachtsorganen, melkklieren, huid en beharing, locomotie-apparaat, zenuwstelsel, ogen en oren.



Praktisch onderwijs met duif en schildpad



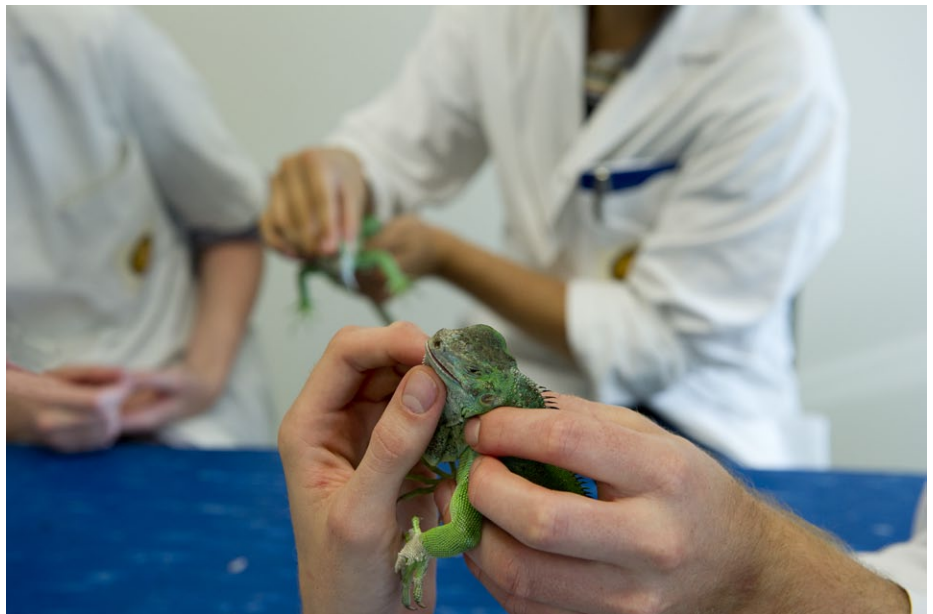


Praktisch onderwijs met reptielen





Praktisch onderwijs met reptielen



Het onderzoek aan deze orgaansystemen vindt op zodanige wijze plaats dat het nooit de patiënt benadeelt, maar juist afwijkingen (indien aanwezig) bij de patiënt aantoonbaar om daarna hiervan nader onderzoek (laboratorium-, röntgenonderzoek etc.) in te stellen. Dit nader onderzoek valt buiten het bestek van dit studentenonderwijs. Training in het onderzoek wordt uitgevoerd bij gezonde dieren die hiervoor speciaal op het Departement Geneeskunde van Gezelschapsdieren worden gehouden, waarbij het aantal dieren van één diersoort borg staat voor een laag-frequente inzet voor dit onderwijs. Het onderzoek wordt uitgevoerd bij het dier bij volledige bewustzijn: om verwondingen van dier of onderzoeker te voorkomen is het in voorkomende gevallen noodzakelijk het dier vast te houden of te fixeren. De wijze waarop het lichamenlijk onderzoek uitgevoerd dient te worden, staat in het standaardboek gedetailleerd beschreven en wordt op beschikbare video's en de aanwezige dierenarts-instructeur gedetailleerd vertoond.

Titel studie: Koepelaanvraag onderwijs varkensgezondheidszorg DEC nummer: 2011.III.07.066 (was 2008.III.04.031)

Koepelaanvraag onderwijs varkensgezondheidszorg

Achtergrond/leerdoel/doelgroep: De student diergeneeskunde dient in zijn opleiding - naast theoretische kennis - ook handvaardigheden en inzicht zich eigen te maken. Hiervoor zijn handelingen aan dieren noodzakelijk, niet alleen in het observeren van gedrag, het correct hanteren van dieren, maar ook het uitvoeren en interpreteren van klinisch en laboratorium onderzoek. Dieren worden geïnspecteerd en onderzocht in hun eigen leefomgeving (een varkensbedrijf), of dieren worden er speciaal voor aangekocht, teneinde de studenten inzicht te laten verkrijgen in aandoeningen, die niet voorkomen op dat betreffende varkensbedrijf en redeneren vanuit de bijbehorende verschijnselen van die aandoeningen.

Opzet van het onderwijs: De dieren worden zoveel als mogelijk is op een bedrijf geobserveerd/gehanteerd en klinisch onderzocht. Tevens biedt inspectie/onderzoek op een bedrijf de mogelijkheid om naast individuele dieren de interactie van de dieren met elkaar te observeren en de relatie met de leefomstandigheden te leggen. Indien noodzakelijk worden dieren aangekocht om de student ook te onderwijzen in aandoeningen die niet op dat bedrijf voorkomen en inzicht te verkrijgen in de pathofysiologische achtergronden van de aandoeningen, omdat de dieren tijdens het verblijf in de onderwijssstal uitgebreider onderzocht kunnen worden en ook postmortem aan uitgebreide inspecties onderworpen worden.

Titel studie: Onderwijs met kleine proefdieren DEC nummer: 2011.III.07.067 (was 2007.III.07.100)

Onderwijs met kleine proefdieren

Achtergrond/leerdoel/doelgroep: Voor personen die opgeleid worden voor de art. 9 bevoegdheid (is art. 9 Wet op de Dierproeven bestemd voor onderzoekers die de verantwoordelijkheid voor proefdierkundig onderzoek dragen) is oefening in het deskundig uitvoeren van handelingen met de meest gebruikte proefdiersoorten een voorwaarde voor een zorgvuldige omgang met deze dieren.

Opzet van het onderwijs: In het practicum hanteren/fixeren leren de cursisten de verschillende proefdiersoorten (muis, rat, hamster, cavia en konijn) op de juiste wijze op te pakken en vast te houden zodat ze in een later practicum de dieren een injectie kunnen geven en via de mond iets kunnen toedienen (practicum basistechnieken, m.n. muis en rat). In het practicum gedrag doen de cursisten gedragsobservaties bij muizen en ratten d.m.v. een preferentietest (verrijkte versus niet-verrijkte kooien) en sociaal gedrag (onbekende dieren versus bekende dieren, zowel man-man, vrouw-vrouw als gemengde koppels).



Praktisch onderwijs met het konijn



Titel studie: Gecombineerde aanvraag voor onderwijs binnen de departementen voor BAMA DGK, Biologie, BMW en junior University College
DEC nummer: 2011.III.07.068 (was 2007.III.08.114)

Gecombineerde aanvraag voor onderwijs binnen de opleidingen Diergeneeskunde en BioMedische Wetenschappen
Achtergrond/leerdoel/doelgroep: De studenten van de opleiding BioMedische Wetenschappen dienen aan het eind van hun studie in staat te zijn om biomedische laboratoriumtechnieken en -vaardigheden toe te passen om bijv. bloedmonsters van (humane)patiënten te interpreteren. De Diergeneeskunde studenten daarentegen moeten eenvoudig klinisch chemisch laboratoriumonderzoek kunnen uitvoeren om bijv. een ziekte- en bloedbeeld goed te kunnen interpreteren. In het onderwijs verzorgt door het Departement Biochemie en Celbiologie van de Faculteit Diergeneeskunde leren de studenten van de opleidingen Diergeneeskunde en Biomedische wetenschappen deze praktische vaardigheden. Opzet van het onderwijs: De studenten zullen zelf niet in aanraking komen met proefdieren tijdens dit onderwijs en de enige handeling met dieren (bloedafname) wordt verricht door dierenartsen of gekwalificeerd personeel werkzaam bij de faculteit Diergeneeskunde.

Titel studie: Orthotopic implantation of hMSC laden hydrogel constructs with BCP particles for endochondral ossification
DEC nummer: 2011.III.07.069

Het maken van botconstructen middels kraakbeenvorming met behulp van beenmergcellen in hydrogelen met mineraalpartikels

Achtergrond: Om het tekort aan geschikt donormateriaal voor botdefecten te compenseren, zoekt de wetenschap naar alternatieven. Met behulp van voorlopercellen van bot/kraakbeen, kan men in het lab kleine hoeveelheden van dit weefsel maken. De onderzoekers willen deze technologie dichterbij een klinische toepassing brengen door via het kraakbeen stadium grote botconstructen te maken. Het is bekend dat deze manier van botvorming kan leiden tot botvorming na implantatie, maar alleen op niet relevante locaties (slechts onderhuids). Daarom willen de onderzoekers een proef doen met humane bot/kraakbeen voorlopercellen in een hydrogel, geïmplantéerd onderhuids en vergelijken met een relevante locatie, het dijbeen.

Doel/hypothese: De onderzoekers willen laten zien dat botvorming via kraakbeen op kan treden met deze constructen, en dat op deze wijze ook grote breuken kunnen helen die anders niet uit zichzelf zouden genezen. De onderzoekers verwachten goede botvorming op de constructen tussen de breuken. Ook onderzoeken ze of het uitmaakt hoe ze de cellen in het construct verwerken.

Opzet van onderzoek: Om iets functioneels te kunnen zeggen over het gedrag van cellen in het lichaam is onderzoek nodig in een klein proefdiermodel voordat deze toegepast kunnen worden in grote proefdieren of in de mens. Daarom wordt gekozen voor een rattenmodel waarbij gaten in het bot worden gemaakt die niet vanzelf kunnen genezen. Deze gaten worden gevuld met verschillende constructen om te onderzoeken welke condities lokale botvorming het meest stimuleren. Dit wordt vergeleken met de botvorming die de constructen onderhuids kunnen bewerkstelligen.

Titel studie: Pilotstudie voor het effect van gereduceerde Mps1
activiteit op DMBA/TPA-geïnduceerde huidtumoren
DEC nummer: 2011.III.07.070

Het effect van ontregeling van het verdelen van het erfelijk materiaal tijdens de celdeling op gezond weefsel en tumorweefsel

Tijdens de celdeling wordt het erfelijk materiaal (chromosomen) eerlijk verdeeld over de dochtercellen. Wanneer deze verdeling niet goed verloopt krijgen de dochtercellen ongelijke hoeveelheden chromosomen. Een groot deel van de cellen in tumoren hebben ongelijke hoeveelheden chromosomen. De vraag is nu of deze ongelijke verdeling een oorzaak is van kanker en/of deze tumorvorming kan versnellen of vertragen.

De onderzoekers hebben onlangs een muismodel gemaakt waarin het eiwit Mps1 (gedeeltelijk) geïnactiveerd kan worden. Dit zorgt voor ongelijke verdeling van de chromosomen. In deze studie gaan ze het effect van gedeeltelijk geïnactiveerd Mps1 op huidtumoren en gezond huidweefsel bestuderen.

Doel/hypothese: De onderzoekers verwachten effecten te zien op het ontstaan en/of op de ontwikkeling van huidtumoren wanneer Mps1 gedeeltelijk geïnactiveerd is. Wat precies en hoe sterk de effecten zullen zijn is op dit moment niet duidelijk. Met deze voorstudie krijgen de onderzoekers een idee van hoe groot het effect zal zijn, zodat een vervolgstudie opgezet kan worden.

Opzet van onderzoek: De muizen zullen verdeeld worden in 3 groepen die elk in meer of mindere mate verminderde Mps1 activiteit zullen krijgen (door het "aanzetten" van een mutatie in Mps1): 1) 80% verminderd, 2) 40% verminderd, 3) 0% verminderd.

In deze 3 groepen zullen over een periode van 20 tot 45 weken huidtumoren worden opgewekt door carcinogene middelen op de huid aan te brengen. Gedurende de studie zal de vorming en aard van huidtumoren, de snelheid waarmee ze gevormd worden en de hoeveelheid tumoren nauwlettend in de gaten gehouden en geregistreerd worden, zodat de onderzoekers kunnen bepalen wat het effect van verminderde Mps1 activiteit hierop is.

Titel studie: Effect van Fusaric acid als chemotherapie voor de behandeling
van Multipel Myeloom in het RAG2GC muizen MM model
DEC nummer: 2011.III.07.071

De anti-tumor effecten van Fusaric Acid op multiple myeloma

Achtergrond: De werking van medicijnen wordt vaak negatief beïnvloed door de "normale" weefsels waarin de tumorcellen zich bevinden. Sommige antitumormiddelen zijn daar niet gevoelig voor. Mbv een specifieke screenings assay is het mogelijk om duizenden stoffen hiervoor te testen. Doel/hypothese: Fusaric acid is uit een dergelijke screening gekomen als een mogelijk nieuw effectief middel voor de behandeling van multiple myeloom. In dit experiment wordt in een muizenmodel waarin humane myeloomcellen kunnen groeien getest of fusaric acid antimyeloma effecten heeft.

Opzet van onderzoek: Human multipel myeloomcellen die gemerkt zijn met luciferase worden intraveneus ingespoten in muizen. De myeloom cellen groeien in het beenmerg van de muizen uit tot tumoren. Met bioluminescentie metingen wordt de tumorgroei en het effect van therapie met fusaric acid gemeten.

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.

Vergadering 24 augustus 2011

Titel studie: Biodistributie van nanocarriers voor siRNA

DEC nummer: 2011.III.08.073

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 d.m.v. 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. Door deze deeltjes te crosslinken worden ze stabiel.

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.

Titel studie: Tumor development after radio frequency ablation in inducible Rb/p53 deficient mice

DEC nummer: 2011.III.08.074 (was 2010.III.12.141)

Ontwikkeling van levertumoren in genetisch gemodificeerde muizen

Achtergrond: Leverkanker is de derde kankergerelateerde doodsoorzaak, wereldwijd. Levertumoren treden vaak op bij leverontstekingen, hepatitis. In veel tumoren zijn bepaalde genen uitgeschakeld; deze genen zijn mogelijk betrokken bij het ontstaan van tumoren.

Doel/hypothese: Het doel van het onderzoek is het celtype vinden dat levertumoren veroorzaakt. Door na het aanbrennen van een mechanische leverschade de tumorvorming 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 tumorvorming zullen de muizen geëuthanaseerd worden om te onderzoeken welke cellen aanzet geven voor de ontwikkeling van de tumor en hoe de onderzoekers deze tumoraanzet kunnen voorkomen.

Titel studie: Intraveneuze injectie in muizen

DEC nummer: 2011.III.08.076

Intraveneuze injectie in muizen

Achtergrond/leerdoel/doelgroep: In een belangrijk deel van de experimenten van deze onderzoeksgroep wordt er intraveneus injecteren toegepast. Binnen deze vakgroep worden er veel dierexperimenten uit gevoerd, maar er zijn maar weinig personen die ervaring hebben met intraveneus injecteren. Bovendien, de biotechnicus die deze vaardigheid beheerst verlaat binnen 1 jaar de vakgroep. Hierdoor is het noodzakelijk om deze kennis aan vaardigheid door te geven aan anderen die in vivo experimenten uitvoeren.

Opzet van het onderwijs: Intraveneus injecteren in muizen is lastig vanwege de kleine venen en alleen aan te leren door het zelf te doen. Allereerst zal de AIO gaan oefenen op kadavers die gedood zijn in het kader van een andere studie. Daarna zullen muizen worden gebruikt die afkomstig zijn uit een andere studie. Deze muizen hebben na inoculatie van tumorcellen geen tumor gevormd. Deze muizen kunnen alsnog zeer nuttig worden gebruikt voor dit onderwijs.

Titel studie: Evaluatie van het effect van glycosylering op de immuunresponse tegen een recombinant, gezuiverd influenzavirus hemagglutinine (HA) antigeen
DEC nummer: 2011.II.08.134

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: In welke mate zal de versuikering van het vaccin van invloed zijn 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: T cell receptor gene therapy of cancer
DEC nummer: 2011.III.08.077 (was 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 tumor cellen 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 gamma-delta 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 humane T cellen, geherprogrammeerd met een gamma-delta TCR ingespoten worden in tumor dragende muizen. Uit eerdere experimenten is gebleken dat de gd-TCR getransduceerde T cellen in staat zijn om tumor groei te remmen. Echter, in deze gevallen is gebruik gemaakt van twee retrovirale vectoren om de TCR te introduceren in T cellen. Voor klinische toepassingen is het noodzakelijk om de TCR te introduceren met een enkele retrovirale vector. Daarbij hebben de onderzoekers verschillende gd- TCR-en geïsoleerd die getest moeten worden in een muismodel om te zien welke het meest geschikt is voor klinische toepassingen.

Titel studie: The role of blood platelets and PDGF in colorectal liver metastasis formation
DEC nummer: 2011.III.08.078

De rol van platelet derived growth factor (PDGF) en bloedplaatjes bij de uitzaaiing van kanker

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 signalearmsroutes die uitzaaiingen veroorzaken moet leiden tot de ontwikkeling van therapieën die deze routes remmen en zo de overleving van darmkanker vergroten.

Doel/hypothese: Eerder onderzoek heeft laten zien dat PDGF een positieve invloed heeft op de migratie en invasie van bepaalde darmtumoren. Migratie en invasie zijn essentiële processen bij uitzaaiingen. In dit project zal worden onderzocht of PDGF en de excretie van PDGF door bloedplaatjes van invloed is 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 (muizen) nog noodzakelijk met betrekking tot uitzaaien. Laboratorium onderzoek heeft aangetoond dat stimulatie van de PDGF receptor op tumorcellen migratie en invasie stimuleert. Gezien dit belangrijke processen zijn met betrekking tot uitzaaien willen de onderzoekers bekijken of dit mechanisme ook invloed heeft op het uitzaaien van darmtumoren en of ze dit kunnen remmen door interventie van deze signalering.

Titel studie: De invloed van oligosacchariden op het maag-darmstelsel en het immuunsysteem van de big
DEC nummer: 2011.III.08.079

Achtergrond: Oligosacchariden komen in grote hoeveelheid voor in moedermelk en dus ook in koemelk. In de laatste jaren is duidelijk gebleken, dat de juiste samenstelling van deze oligosacchariden in de voeding een positief effect heeft op de samenstelling en/of het metabolisme van de micro-organismen in de darm. De micro-organismen in de darm spelen niet alleen een belangrijke rol in de (menselijke) spijsvertering, maar interacteren ook met cellen van het immuunsysteem, waarvan een groot deel in en rond de darmen gelocaliseerd is. Een gezonde microflora is dus van groot belang voor het immuunsysteem en dus de gezondheid.

Doel/hypothese: Kennis verzamelen over de effecten van oligosacchariden op de microflora en het immuunsysteem, zodat er nieuwe oligosacchariden ontwikkeld en getest kunnen worden voor gebruik in baby -en kindervoeding en medicinale voeding.

Opzet van onderzoek: In dit onderzoek worden de effecten van oligosacchariden op het maag-darm kanaal en het immuunsysteem in de darm bestudeerd door middel van een op varkens gebaseerd diermodel, omdat de ontwikkelingsstadia van de darm in humane neonaten sterk vergelijkbaar zijn met de situatie in biggen. Biggen zullen biest krijgen voor 48 uur met of zonder verschillende oligosacchariden. Andere biggen zullen melk krijgen tot aan de speenleeftijd (21 dagen) met of zonder verschillende oligosacchariden.

Titel studie: Wat is (het mechanisme achter) de verdeling van met holmium geladen microsferen na intratumorale injectie?
DEC nummer: 2011.III.08.080

Achtergrond: Bij zowel mens als dier zijn er tumoren die niet (goed) behandeld kunnen worden met chirurgie of bestraling. De onderzoekers die betrokken zijn bij dit project doen onderzoek naar een mogelijk nieuwe behandeling, waarbij hele kleine radioactieve bolletjes direct in de tumor worden ingespoten, zodat de tumor van binnenuit bestraald wordt en zonder dat dit veel bijwerkingen heeft zoals bestraling of chemotherapie.

Doel/hypothese: Het doel is om te onderzoeken hoe de kleine bolletjes zich binnenin de tumor verdelen, en zo ja, of en hoe de verdeling in de loop der tijd verandert. Daarnaast onderzoeken ze of de verdeling beter te krijgen is door de tumor op meerdere plaatsen te injecteren. Tenslotte wordt ook gekeken naar het effect van verschillen in dosering, om de optimale behandel dosis te kunnen bepalen.

Opzet van onderzoek: De konijnen krijgen allemaal dezelfde tumoren, zodat er goed vergelijkend onderzoek gedaan kan worden. Deze tumoren worden op verschillende manieren behandeld. Zowel de dosis als het aantal injectieplaatsen wordt gevarieerd. Vóór, vlak na, en op verschillende tijdstippen verder na de behandeling wordt door middel van MRI en CT gekeken hoe de bolletjes zich verdeeld hebben, of de verdeling verandert, en hoe de tumoren reageren op de gegeven dosis. In het verleden is dit onderzoek ook uitgevoerd op dode weefsels. Dit leverde echter geen resultaten op. Het is daarom noodzakelijk om dit onderzoek te herhalen in levende weefsels.

Titel studie: Effect of high NEFAs in serum on developmental competence of in vivo matured oocytes in relation to follicle quality and gene expression of cumulus cells in dairy cows DEC nummer: 2011.III.08.081

Een studie naar het effect van hoge concentraties vrije vetzuren in bloed en follikelvloeistof op de in vitro ontwikkeling van eicellen tot embryo's bij de koe

Achtergrond: Op de moderne hoogproductieve melkveebedrijven is vruchtbaarheid van de koe van groot belang, omdat een kalf noodzakelijk is om de melkproductie van de koe op gang te houden. Door een negatieve energiebalans (NEB) in de eerste weken na afkalven wordt de vruchtbaarheid nadelig beïnvloed. Met dit experiment proberen de onderzoekers te achterhalen of de hoge concentratie vrije vetzuren die dan in het bloed aanwezig is daar de oorzaak van kan zijn. Ze onderzoeken de ontwikkeling van eicellen blootgesteld aan een NEB en de genexpressie van cellen die cruciaal zijn voor de eicel rijping. Op die manier hopen ze in de toekomst gericht advies te kunnen geven op bedrijven met vruchtbaarheidsproblemen.

Doel/hypothese: Door deze studie wordt getracht een beter antwoord te vinden op de schade die wordt veroorzaakt door NEB en daardoor hoge concentraties vrije vetzuren in het bloed en follikelvloeistof op de ontwikkelingspotentie van eicellen. Daarnaast hopen de onderzoekers (gen)markers in cumuluscellen te vinden die voorspellend zijn voor eicelkwaliteit.

Opzet van onderzoek: In de opzet van het onderzoek is gekozen om een model te gebruiken waarbij pinken in een experimentele NEB worden gebracht. Om eicellen tijdens de finale rijping bloot te kunnen stellen aan een NEB. In vitro kunnen de onderzoekers niet de ware in vivo rijping nabootsen en ontbreekt de metabole achtergrond. Met dit in vivo model kunnen ze gestandaardiseerd en gedefinieerd biologisch materiaal verzamelen, in dit geval eicellen aan het einde van de rijpingsfase. Het rundermodel is geschikt voor humaan gerelateerde studies.

Titel studie: Pilot study to investigate the potential of a novel multi-layer scaffold for osteochondral defect repair in the horse DEC nummer: 2011.III.08.082

ChondroColl, een synthetisch biomateriaal, ter behandeling van kraakbeendefecten: een vergelijkende paardenstudie

Achtergrond: Osteoartrose is een van de meest voorkomende aandoeningen van het spierskeletstelsel. Een van de oorzaken van osteoartrose wordt gevormd door onbehandelde kraakbeendefecten. Binnen de regeneratieve geneeskunde wordt er onderzoek gedaan naar de mogelijkheid om dit soort defecten te kunnen repareren met 3-dimensionale constructen die vergelijkbaar zijn met de samenstelling en opbouw van het originele kraakbeen-botweefsel. Om de effectiviteit van de implantaten en de mate van kraakbeenregeneratie te bestuderen zal een pilotstudie bij paarden worden

uitgevoerd.

Doel/hypothese: Het doel van deze pilotstudie is om te onderzoeken of het gebruik van nieuwe synthetische implantaten leidt tot kraakbeenregeneratie in kraakbeendefecten in de knie van een paard.

Opzet van onderzoek: Het gaat hier om een pilotstudie bij twee paarden. Er zullen vier 11-mm defecten gecreëerd worden op 2 locaties per knie in beide paarden. Hierbij worden er 3 defecten opgevuld met het implantaat (ChondroColl) en 1 defect wordt opgevuld met een huidig marktleidend implantaat. Na 6 maanden zal het herstelweefsel na explantatie worden geanalyseerd.

Titel studie: Therapie voor voedselallergie: effect van een AhR ligand (TCDD) op darmepitheel DEC nummer: 2011.III.08.083

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. Voorgaande studies in muizen hebben laten zien dat TCDD (aryl hydrocarbon receptor [AhR] ligand) voedselallergie kan onderdrukken, o.a. doordat er bepaalde cellen (regulatoire cellen) worden geïnduceerd. Maar hieruit is ook gebleken dat er ook nog andere mechanismen moeten zijn.

Doel/hypothese: In deze studie wordt onderzocht wat de vroege effecten van een AhR ligand (TCDD) zijn op darmepitheel in vivo. Bij orale toediening van TCDD (zoals gedaan in eerdere studies) is het darmepitheel de eerste plaats van blootstelling. Uit de literatuur is gebleken dat darmepitheel zeer belangrijk is voor het reguleren van immunologische processen en de AhR tot expressie brengt.

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. In deze studie zullen de muizen worden behandeld met TCDD op verschillende tijdstippen. De darmen zullen worden geïsoleerd en er zal naar genexpressie worden gekeken in het darmepitheel en naar de genexpressie van de verschillende immuuncellen die zich tussen het darmepitheel bevinden. Ook zal er histologisch naar de darm worden gekeken. Eerdere in vitro studies laten een effect van AhR liganden zien op darmepitheelcellen. Met deze studie kan dus ook onderzocht worden of in vivo en in vitro data vergelijkbaar zijn.

Titel studie: Mechanisme en mogelijk therapeutisch effect van I3C in het AIN-76 dieet op de pinda-allergische reactie DEC nummer: 2011.III.08.084

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. Het proefdieronderzoek (in muizen) wordt gedaan om fundamentele aspecten van het afweersysteem van de darm te bestuderen in relatie tot modulatie van voedselallergische reacties, wat onmogelijk is met alleen in vitro methoden. Ons voedsel bestaat uit heel veel verschillende stoffen. Er

zijn aanwijzingen dat bepaalde stoffen die aanwezig kunnen zijn in ons dieet het immuunsysteem kunnen moduleren via een bepaalde receptor (aryl hydrocarbon receptor), en dus bijvoorbeeld invloed kunnen hebben op voedselallergie.

Doel/hypothese: Uit de literatuur blijkt dat Arylhydrocarbon receptor liganden 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 hoe een dieet dat rijk is aan een bepaald AhR ligand (I3C) de pinda-allergische reactie beïnvloedt.

Opzet van onderzoek: De muizen krijgen een dieet dat verrijkt is met de stof I3C. I3C wordt in het lichaam omgezet in ICZ, wat een zeer sterk AhR ligand is. In deze studie zal worden onderzocht hoe deze stof de pinda-allergische reactie beïnvloedt en of dit dieet verrijkt met I3C ook een therapeutische werking heeft.

Titel studie: Instructie injecteren en opereren

DEC nummer: 2011.III.08.085

Oefenen van injectietechnieken en operatietechnieken bij proefdieren

Achtergrond/leerdoel/doelgroep: Voor toepassing van injectietechnieken in dierexperimenteel onderzoek door medewerkers/stagiaires is het trainen en onderhouden van deze technieken.

Opzet van de training: Een stagiair/medewerker gaat een aantal technieken onder begeleiding aanleren. Een of twee personen werken aan 1 dier. De inzet van proefdieren is noodzakelijk, omdat door adequate training van technieken, bij proefdieren onnodig ongerief wordt voorkomen.

Titel studie: 3D Printing of DNA-laden constructs

DEC nummer: 2011.III.08.086

Het optimaliseren van botconstructen met BMP-2 plasmid DNA door het aanbrengen van een 3D organisatie

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 gentherapie, omdat cellen het toegevoegde DNA ook weer kwijtraken waarna het in het lichaam wordt afgebroken. Door een 3D organisatie aan te brengen met behulp van een bioprinter kunnen poriën worden aangebracht en een specifieke locatie voor botvorming worden bepaald.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is het aanbrengen van een 3D organisatie binnen een botvormend construct met BMP-2 plasmid DNA. Door het printen van een poreus construct kan de ingroei van vaten worden bevorderd die belangrijk zijn voor botvorming. Daarnaast kan bot op een specifieke plek binnen een construct worden geïnduceerd om een construct zo goed mogelijk in zijn omgeving te laten passen.

Opzet van onderzoek: Met behulp van een bioprinter kan een 3D organisatie worden aangebracht in een botvormend construct met BMP-2 plasmide DNA. Door het aanbrengen van poriën kan vascularisatie worden bevorderd. En door plasmide DNA in een specifiek deel van het construct te printen kunnen de onderzoekers botvorming induceren in een gedeelte van een construct. Zowel botvorming als vascularisatie vindt alleen plaats in een mens of dier. Voor dit onderzoek willen de onderzoekers graag een muismodel gebruiken. Door onderhuids de constructen te plaatsen kunnen de onderzoekers goed beoordelen of een 3D organisatie van het construct ook leidt tot een specifieke 3D weefselorganisatie.

Titel studie: Phosphate absorption from the forestomaches
and small intestine of lactating dairy cattle
DEC nummer: 2011.III.08.087

Fosfaat opname vanuit de voormagen en de dunne darmen bij de herkauwer

Achtergrond: Een tekort aan fosfaat komt regelmatig voor bij koeien kort na het afkalven en kan tot ziekte leiden. Bij gezonde koeien wordt fosfaat actief vanuit het voedsel in de dunne darm geabsorbeerd. De rol van de voormagen bij de fosfaatopname is nog niet geheel duidelijk. Fosfaat tekort gaat vaak gepaard met calcium tekort en een vertraagde passage naar de dunne darm waardoor er van uitgegaan wordt dat voersupplementen niet effectief zijn. Meer inzicht in de fosfaatopname vanuit de voormagen zou een behandeling via het voer mogelijk kunnen maken en de behandeling voor de dieren zo minder stressvol en goedkoper kunnen maken.

Doel/hypothese: De opname van fosfaat bij lacterende melkkoeien wordt in kaart gebracht door de rol van de slokdarm sleuf reflex en de opname van verschillende fosfaat zouten via de penswand te bestuderen.

Opzet van onderzoek: Het onderzoek wordt uitgevoerd met zes pensfistel koeien om directe toegang tot de pens te hebben om herhaalde monsternamen mogelijk te maken. De invloed van verschillende zouten op een mogelijke opname van fosfaat in de pens zal worden onderzocht even als de invloed van deze zouten op het opwekken van de slokdarm sleuf reflex. Beide mechanismen in de pens hangen waarschijnlijk samen met andere opname processen in de pens en daarom is dit onderzoek alleen mogelijk in het doeldier zelf.

Titel studie: Pilot Safety Gel #17 Horse Study
DEC nummer: 2011.III.08.088

Behandeling van artrose met behulp van biomateriaal

Achtergrond: Artrose is een aandoening waarbij het gewrichtskraakbeen in kwaliteit achteruit gaat en op den duur zelfs geheel kan verdwijnen. De bot uiteinden komen dan tegen elkaar. Hierdoor kunnen er ook problemen ontstaan met het onderliggende bot. Als reactie op de verminderde kraakbeen bescherming gaat het bot zijn dragende oppervlak vergroten om de druk op het gewricht te verminderen. Het gewricht kan daardoor uitsteeksels vormen, dikker worden en misvormd raken. Hierdoor worden bewegingen pijnlijk.

Doel/hypothese: Het testen van de veiligheid van een ontwikkeld biomateriaal (gel #17). Dit is een thermo responsieve gel (stolt bij 37 graden celsius). Deze gel kan vervolgens geladen worden met artrose remmende geneesmiddelen. In deze aanvraag wordt vooralsnog alleen gekeken naar de veiligheid van de gel in een paardengewricht.

Opzet van onderzoek: Er zal 2 ml van de gel in het intercarpale gewricht van een pony worden ingespoten. Ook zal er 5 ml s.c. worden ingespoten voor histologie. De duur van het experiment zal max. 4 weken bedragen. Er zal wekelijks 2 ml synoviaal vocht worden afgenomen uit het intercarpale gewricht.



Artrose is de naam van een aandoening aan het kraakbeen in gewrichten. Artrose wordt in de volksmond ook wel gewrichtsslijtage genoemd. Artrose ontstaat doordat er meer gewrichtskraakbeen verloren gaat dan er door het lichaam geproduceerd kan worden. Op deze afbeelding is artrose van de handen te zien. Bij handen ontstaan vaak verdikkingen in de PIP- en DIP-gewrichten, dit zijn de noduli van Bouchard en Heberden. De basisgewrichten van de duim zijn in de hand vaak het ergst aangetast. Artrose wordt gekenmerkt door pijn tijdens beweging van het aangedane gewricht, en door een stijf of stram gevoel. Het gewricht is vooral stijf na een tijdje niet bewegen, zoals 's ochtends. Verder kunnen ernstig aangedane gewrichten een krakend gevoel geven en kan er bewegingsbeperking ontstaan en soms zelfs een standsverandering. Artrose komt niet alleen bij mensen voor maar ook bij dieren zoals honden, katten en paarden. In bovenstaand onderzoek is het doeldier het paard, maar wellicht dat ook de mens op den duur kan profiteren van de uitkomsten van het onderzoek. Artrose kwam ook al in de oertijd voor. Er is een dinosauriër gevonden die ook artroseverschijnselen vertoonde.

Titel studie: Validatie muismodel koemelkallergie dmv ringstudy; fase 3 DEC nummer: 2011.III.08.089 (was 2010.III.07.084)

Achtergrond: Voedselallergie is een serieus gezondheidsprobleem wat net als andere allergische aandoeningen enorm is toegenomen de afgelopen jaren. 2-4% van de kinderen ontwikkelt koemelkallergie 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 koemelkallergie.

Doel/hypothese: Validatie van het muismodel voor koemelkallergie.

Opzet van onderzoek: Als onderdeel van een gefaseerde ringstudie worden op 4 verschillende locaties muizen gevoelig gemaakt voor het koemelkeiwit whey. In de huidige vervolgstudie wordt in fase III van de ringstudie extra groepen toegevoegd waarin de resterende sensitisatie capaciteit van een whey hydrolysaat (=geknipt whey eiwit) wordt bepaald. Dit is onderdeel van een onderzoek naar de allergische en/of tolerogene eiwitten in koemelk en koemelkproducten. Dit is de laatste fase van multifasen project in samenwerking met 4 onafhankelijke laboratoria.

Titel studie: Therapeutische effecten van pre-/probiotica bij CMA; Onderdrukken CMA dmv orale tolerantie DEC nummer: 2011.III.08.090 (was 2010.III.02.023)

Rol van pre- en probiotica in immuunmodulatie in het bijzonder in allergische reacties tegen voedselcomponenten

Achtergrond: Voedselallergie wordt een steeds groter probleem. De afgelopen jaren is er een koemelk allergie model in de muis opgezet (o.a. casein en whey). 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 voedsel allergie te voorkomen of te behandelen. Er zijn sterke aanwijzingen dat prebiotica (moedermelkcomponenten, 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 ondeliggende mechanisme; Welke immuuncellen zijn hierbij betrokken?

Opzet van onderzoek: Complexe pathofysiologische veranderingen liggen ten grondslag aan het ontstaan van voedselallergie. Onderzoek met de mens is o.a. onmogelijk, omdat het nemen van darmbiopten ethisch niet kan. Daarbij willen de onderzoekers middels een milt transfer studie mechanistische onderbouwing genereren voor de werking van oligosacchariden; dit kan niet in mensen.

Titel studie: DGM/RB IG 09-060 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 deze onderzoeksgroep hebben aangetoond dat blootstelling aan bloed van zowel dierlijk
(hond) 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. Om dit verder te kunnen onderzoeken willen de onderzoekers gebruik maken van zo-
genaamde 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 heterozygoot en vrouwelijke dieren zijn homozygoot. Deze dieren vormen een geno- en fenoty-
pisch 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.

Titel studie: Controlled release of active compounds from microspheres and hydrogels in laboratory Beagle dogs with early intervertebral disc degeneration DEC nummer: 2011.III.08.091

*Evalueren van de toegevoegde waarde van gecontroleerde afgiftesystemen in de behandeling van tussenwervelschijfslij-
tage in op natuurlijke wijze aangetaste Beagle honden*

Achtergrond: Meer dan 60% van de mensen krijgt last van rugpijn. Ook bepaalde hondenrassen hebben hier vaak last
van. Tussenwervelschijfslijtage is de meest voorkomende reden hiervoor. Omdat aan de huidige chirurgische behande-
lingen nadelen kleven zoals zware operaties, hoge kosten en relatief grote kans op recidive, wordt gezocht naar betere
methoden. Deze moeten het slijtageproces kunnen stoppen of zelfs omdraaien. Enkele injecteerbare materialen zijn ont-
wikkeld om (uitgerust met toegevoegde medicijnen) in de tussenwervelschijf van patiënten (mens en hond) geïnjecteerd
te worden met als doel het herstellen van het ziekteproces van de tussenwervelschijf. Deze zullen allereerst in honden
worden getest.

Doel/hypothese: Verwacht wordt dat gecontroleerde afgiftesystemen een meerwaarde hebben boven het eenmalig toedie-
nen van een actieve stof (celecoxib of triamcinolone) en dat deze manier van toedienen een aantoonbaar groter effect zal
hebben op de PGE2 concentratie in de tussenwervelschijven dan de injecties zonder afgiftesysteem.

Opzet van onderzoek: In 25 Beagles worden per hond om en om in 4 lage rug segmenten en gerandomiseerd, injec-
ties met verschillende samenstellingen geplaatst. Hiervoor worden d.m.v. klinisch onderzoek MRI de uitgangswaarden
bepaald. Na euthanasie (na 4 weken) wordt, naast deze parameters, gekeken naar PGE2 en secundair naar cytokinepro-
ductie als maat voor de anti-inflammatoire activiteit, histologie als maat voor degeneratie en celecoxib of triamcinolone
concentratie. De hond is hiervoor een spontaan dierziektemodel en staat daarmee het dichtst bij de mens. N.a.v. deze
resultaten zal besloten kunnen worden deze middelen ook in mensen te gaan testen.

Titel studie: Pilot study investigating the developmental stages of osteochondrosis and comparing various diagnostic methods
DEC nummer: 2011.III.08.092

Onderzoek naar het tijdsafhankelijke natuurlijke verloop van osteochondrose bij groeiende varkens en ontwikkeling van massadiagnostiek technieken

Achtergrond: Osteochondrose (OC) wordt beschouwd als de belangrijkste oorzaak van kreupelheid bij het varken. De aandoening wordt gekenmerkt door een verstoring van het natuurlijke proces van verbening van het kraakbeen in het uiteinde van lange botten. Het is een multifactoriële ziekte. Door de pijnlijkheid van de aandoening wordt het welzijn van het varken verminderd.

Uit onderzoek bij paarden is bekend dat er tot een bepaalde leeftijd reparatie van de defecten kan optreden, na deze leeftijd is reparatie niet meer mogelijk. Kennis van dit proces bij varkens biedt de mogelijkheid om op het juiste moment preventieve maatregelen toe te passen en biedt mogelijk aanknopingspunten voor humaan OC onderzoek.

Doel/hypothese: Het onderzoek heeft twee doelen: Het vinden van het "omslagpunt" waarna reparatie van het kraakbeen niet meer mogelijk is en het vinden van diagnostische technieken die osteochondrose bij het levende dier kunnen identificeren.

Opzet van onderzoek: 19 biggen worden vanaf hun geboorte gevolgd tot ze 2 maanden oud zijn. De biggen worden gehuisvest onder condities die het ontstaan van OC in de hand werken. Iedere 3 weken worden de dieren klinisch en röntgenologisch onderzocht, wordt een gangenanalyse gemaakt (observeren en elektronische meting van het gangpatroon) en worden bloedmonsters genomen. Ook worden iedere drie weken 5 dieren geëuthanaseerd waarna een MRI scan gemaakt wordt en er gewrichtsvloeistof wordt afgetapt. Bij pathologisch onderzoek worden de defecten macroscopisch en microscopisch gescoord.

Vergadering 28 september 2011

Titel studie: Combination of liposomal prednisolone and liposomal doxorubicin for cancer treatment
DEC nummer: 2011.III.09.093 (was 2008.III.08.077)

Getargete glucocorticoiden (liposomaal prednisolon) en chemotherapie (liposomaal doxorubicine) als combinatietherapie voor de behandeling van kanker

Achtergrond: Chemotherapie wordt gekenmerkt door ernstige bijwerkingen, als gevolg van het giftige karakter van de werkzame stoffen. Eerdere onderzoeken hebben laten zien dat het gebruik van liposomale ontstekingsremmers de tumor-groei kan afremmen en de ontsteking als gevolg van tumorgroei kan verminderen. De tumor zal echter niet verdwijnen. Via een combinatietherapie met deze liposomale ontstekingsremmers en 'conventionele' chemotherapeutica (liposomaal doxorubicine, Doxil) zou het kunnen zijn dat beiden synergistisch werken en een tumorregressie bewerkstelligd kan worden.

Doel/hypothese: Een combinatietherapie die: 1) de tumorgroei afremt en de tumorgerelateerde ontsteking verminderd en daardoor beter toegankelijk is voor 2) conventionele chemotherapeutica. Hypothese is dat de combinatie beter werkt dan elk liposomaal medicijn afzonderlijk.

Opzet van onderzoek: Er zal gebruik gemaakt worden van een muismodel om de antitumor activiteit van de medicijnen en de combinatie te observeren. In één deel van het experiment worden de muizen worden verdeeld over meerdere groepen: de medicijnen apart en de combinatie van beide in verschillende doseringen (om de optimale combinatie te bepalen). In het andere deel van het experiment zal de therapeutische activiteit gecorreleerd gaan worden met de hoeveelheid medicijn dat in de tumor is gearriveerd (biodistributie studie). Aangezien een tumor een complex weefsel is, met een grote hoeveelheid verschillende celtypen, en voor 'drugtargeting' een realistische fysiologie nodig is, is dieronderzoek in dit geval noodzakelijk.

Titel studie: Bestemming van biest bij lagere voerfrequentie
DEC nummer: 2011.III.09.094

Lokalisatie van biest na toedienen van grote hoeveelheden met behulp van een sonde

Achtergrond: Kalveren krijgen tijdens de dracht nauwelijks antilichamen van het moederdier en zijn hiervoor zeer afhankelijk van de biest (allereerste melk van de koe) die de kalveren binnen 24 uur na de geboorte krijgen. Als de biestvoorziening niet goed is, krijgen de kalveren vaker diarree en overlijden daar soms door. Om er zeker van te zijn dat dieren voldoende biest opnemen, wordt de hoeveelheid biest soms vergroot tot 4 liter. Het is bekend dat het kalf dan voldoende antilichamen krijgt. In deze studie wordt onderzocht of deze grote hoeveelheid wellicht leidt tot een overvolle maag, waardoor de normale ontwikkeling van de darm of de pens wordt verstoord.

Doel/hypothese: Het doel van dit onderzoek is om vast te stellen of de lebmaag van een kalf hoeveelheden van 4 liter biest op kan nemen. Verwacht wordt dat dit niet het geval is en dat een deel van de biest terecht komt in de pens.

Opzet van onderzoek: Voor dit onderzoek zullen vijf kalveren gebruikt worden voor het aanleveren van de echografie, om vervolgens bij tien kalveren vast te stellen of de melk in de maag van het kalf past. Als dit niet het geval is, wordt bij drie andere kalveren met een röntgenfoto vastgesteld waar de melk dan naar toe gaat.

Titel studie: Onderwijs sectio Herkauwer DEC nummer: 2011.III.09.095

Het verkrijgen van inzicht en vaardigheid in het uitvoeren van de keizersnede bij het rund

Achtergrond/leerdoel/doelgroep: Het verkrijgen van inzicht en vaardigheid in het uitvoeren van een sectio bij het levende rund. Het betreft onderwijs aan diergeneeskunde studenten, studierichting Landbouwhuisdieren, Herkauwers.

Opzet van het onderwijs: Onder supervisie van een dierenarts en in een gecontroleerde omgeving voert de student de sectio zelfstandig uit. Hierbij wordt er gewerkt in tweetallen waarbij sprake is van peer-teaching. Gezien het gegeven dat deze ingreep een wezenlijk onderdeel vormt voor de latere bereoepsuitoefening is het legitiem om de student op deze wijze te confronteren met deze situatie en operatie. Dit betekent dat de verantwoordelijke inhoudsdeskundigen op dit vakgebied dit onderwijsselement volledig (ethisch) kunnen rechtvaardigen.

Titel studie: Comparing amoxicillin dose regimens (2, 3 or 4 days) in piglets with (poly)arthritis DEC nummer: 2011.III.09.096

Gewrichtsontsteking bij jonge biggen: is de genezing afhankelijk van het aantal dagen therapie met antibiotica?

Achtergrond: Gewrichtsontsteking zorgt voor kreupelheid van jonge biggen. Uit onderzoek komt naar voren dat 3,3% tot 10% van biggen jonger dan 3 weken last hebben van gewrichtsontsteking. Veroorzakers zijn vaak bacteriën die via kleine wondjes in het bloed terecht komen. Om deze ontsteking te verhelpen, wordt gebruik gemaakt van antibiotica zoals amoxicilline. Het is echter niet duidelijk hoeveel dagen deze therapie zou moeten duren voor een optimaal herstel.

Doel/hypothese: Te onderzoeken of toediening van het antibioticum amoxicilline gedurende 2, 3 of 4 dagen invloed heeft op het herstel van kreupelheid bij jonge biggen met gewrichtsontsteking.

Opzet van onderzoek: Biggen met gewrichtsontsteking worden vrijwel altijd behandeld met antibiotica. Dit onderzoek wil deze biggen verdelen in drie groepen die een verschillend aantal dagen worden behandeld (2, 3 of 4 dagen een injectie met antibiotica). Dit om te onderzoeken of het aantal dagen behandelen een verschil maakt m.b.t. het herstel van gewrichtsontsteking. Om dit te onderzoeken moeten deze biggen dus als proefdier worden gebruikt. Om te controleren of er inderdaad sprake is van de bekendste veroorzakers van gewrichtsontsteking (Streptococci en E. coli) worden vier biggen geëuthanaseerd en onderzocht.

Titel studie: Therapeutisch effect van kinase remmer geladen nanobody-liposomen op tumor groei DEC nummer: 2011.III.09.097 (was 2009.III.01.007)

Therapeutisch effect van gerichte dubbel effectieve nanomedicijnen op tumorgroei

Achtergrond: Vaste tumoren worden o.a. behandeld met anti-kanker medicijnen zoals kinase remmers die bijwerkingen kunnen veroorzaken in gezonde weefsels. Door deze kinase remmers te verpakken in dragersystemen zoals kleine vetbolletjes (liposomen) kunnen deze bijwerkingen worden tegengegaan. Deze nanomedicijnen kunnen worden uitgerust met zogenaamde targeting liganden zoals anti-lichamen, die specifieke eiwitten op het oppervlak van tumor cellen herkennen. De targeting liganden in deze studie hebben zelf ook een remmende werking op de tumor groei. Door middel van het gerichte nanomedicijn dat dubbel actief is tegen tumorgroei proberen de onderzoekers een effectief anti-kanker medicijn te vinden.

Doel/hypothese: Het doel van de studie is om de therapeutische werking op tumorgroei van dit nanomedicijn te onderzoeken. De hypothese is dat combinatie therapie met het gerichte dubbel actieve nanomedicijn tumor groei remt en efficiënter is dan een nanomedicijn dat actief is tegen slechts één target.

Opzet van onderzoek: Het nanomedicijn bestaat uit kinase remmers (anti-kanker medicijnen), die worden ingesloten in een gericht drager systeem (liposomen). Om het anti-kanker effect van het nanomedicijn te bestuderen, worden muizen onderhuids ingespoten met tumorcellen en zodra een kleine tumor zich heeft ontwikkeld, worden de muizen om de dag behandeld met het nanomedicijn via injectie in de staartvene. Het effect van dit nanomedicijn op tumorgroei zal worden bepaald alsmede de effecten van de behandeling op tumor cel niveau (bijvoorbeeld productie van eiwitten). Proefdieren zijn voor deze studie noodzakelijk, omdat studies in cellen niet het gehele proces van tumorgroei en ontwikkeling kunnen nabootsen.

Titel studie: Vergelijken van de effectiviteit van injecteren van ijzertextraan bij biggen op leeftijd van 3 dagen, door middel van intramusculaire injectie en naaldloze injectie DEC nummer: 2011.III.09.099

Achtergrond: Biggen worden geboren zonder veel ijzervoorraad; ook de zeug geeft niet voldoende ijzer via de melk aan de big. Hierdoor ontwikkelen de biggen bloedarmoede. Om dit tegen te gaan krijgen de biggen op 3 dagen leeftijd een ijzertextraan injectie. In deze studie wordt gekeken of de biggen dit ijzerpreparaat nog steeds nodig hebben. Daarnaast wordt gekeken of naaldloos injecteren even effectief is als (of beter dan) intramusculair injecteren.

Doel/hypothese: Biggen die ijzer toegediend krijgen zullen beter functioneren en groeien dan biggen die geen extra ijzer toegediend krijgen. Daarnaast zal er geen verschil zijn in bloedwaardes in de groepen naaldloos injecteren en intramusculair injecteren.

Opzet van onderzoek: Er worden 3 groepen gemaakt van 24 biggen, een controle groep, een groep die naaldloos wordt geïnjecteerd en een groep die een intramusculaire injectie krijgen. Er zullen op verschillende momenten, buisjes bloed worden afgenomen. Deze worden gecontroleerd op verschillende parameters die ijzerafhankelijk zijn. Hierdoor wordt de vergelijking gemaakt in de verschillende groepen. In dit onderzoek wordt gekeken of de biggen het ijzerpreparaat op 3 dagen leeftijd nog steeds nodig hebben. Daarnaast wordt er gekeken of een diervriendelijke manier van injecteren wellicht mogelijk is de varkenshouderij.

Titel studie: Belang van het innate immuunsysteem DEC nummer: 2011.III.09.100

Medicijn geïnduceerde leverschade

Achtergrond: Medicijn geïnduceerde leverschade (= drug-induced liver injury = DILI) is een belangrijke oorzaak van het van de markt halen van medicijnen of het beperken van het gebruik van bepaalde medicijnen. Om deze nadelige effecten in de ontwikkelingsfase te voorspellen is er behoefte aan betere modellen en aanvullende kennis van achterliggende mechanismen.

Hoe DILI precies wordt veroorzaakt is nog steeds onduidelijk. De oorzaak kan liggen in de effecten van een medicijn op de lever, maar ook in de immunologische status van de "patiënt". De experimenten in dit onderzoek zullen bijdragen aan de kennis met betrekking tot effecten van medicijnen op de lever in relatie tot het (aangeboren) immuunsysteem.

Doel/hypothese: Door middel van fundamenteel strategisch onderzoek naar verschillende immunologische en leverparameters een bijdrage leveren aan het vergroten van de kennis omtrent oorzaak van medicijn geïnduceerde leverschade.

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. Hierbij zullen een reeks immunologische en leverparameters worden beïnvloed zodat duidelijk wordt welke parameters van belang zijn bij het ontstaan van medicijn geïnduceerde leverschade.

Titel studie: Praktisch onderwijs I&I
DEC nummer: 2011.III.09.101 (was 2008.III.09.096)

Onderwijs is van belang voor het verkrijgen van inzicht en het opdoen van vaardigheden in het kader van microbiologische en immunologische diagnostiek. Meer specifiek: het verkrijgen van inzicht en een eerste handvaardigheid met betrekking tot het nemen van een haarmonster en/of huidafkrabbel ten behoeve van de diagnose infectie met ectoparasieten (luizen/mijten) en ter identificatie van de verzamelde ectoparasieten en enkele immunologische technieken.

Titel studie: Tumor development after DDC treatment in inducible Rb/p53 knockout mice
DEC nummer: 2011.III.09.102 (was 2010.III.12.141 en 2009.III.06.046)

Ontwikkeling van levertumoren in genetisch gemodificeerde muizen

Achtergrond: Leverkanker is de derde kankergerelateerde doodsoorzaak, wereldwijd. Tumoren treden vaak op bij leverontstekingen, hepatitis. In veel tumoren zijn bepaalde genen uitgeschakeld; deze genen zijn mogelijk betrokken bij het ontstaan van tumoren.

Doel/hypothese: Het doel van het onderzoek is het celtype vinden welke levertumoren veroorzaakt. Door gebruik te maken van muizen waarin op een gekozen moment genen worden uitgeschakeld in combinatie met een proliferatiestimulus, kan tumorvorming gevolgd worden.

Opzet van onderzoek: Muizen worden 3 weken gevoerd met een speciaal voer. Gelijktijdig worden specifiek genen uitgeschakeld d.m.v. injectie met een chemische stof. Muizen worden in de tijd gevolgd. Na tumorvorming zullen de muizen geëuthanaseerd worden om te onderzoeken welke cellen aanzet gaven voor de ontwikkeling van de tumor.

Vergadering 26 oktober 2011

Titel studie: Dissectiepracticum Rat Biologie van Dieren

DEC nummer: 2011.III.10.103 (was 2008.III.10.104 (= 2007.III.02.034))

Achtergrond/leerdoel/doelgroep: Tijdens het dissectiepracticum Rat doen Biologiestudenten ervaring op met het ontleiden van een zoogdier. De onderlinge samenhang tussen de organen van een zoogdier wordt door hen bestudeerd. Deze kennis is van belang voor een goed begrip van en inzicht in het geïntegreerde functioneren van de belangrijkste orgaan-systemen van een zoogdier. Tevens is het van belang dat de studenten genuanceerd leren nadenken over het opzetten van dierexperimenten.

Opzet van het onderwijs: Voor een bioloog is het van belang om inzicht te hebben in de bouw van een zoogdier, in de relatie tussen de grote orgaansystemen in de buik- en borstholte enerzijds en het bloedvatstelsel anderzijds. Tevens worden de studenten gestimuleerd tot nadenken over het gebruik van proefdieren. Ook voor studenten die later in beleidsfuncties terecht komen en dus moeten beslissen over het gebruik van proefdieren is dit essentieel. Dit practicum kan een belangrijke rol spelen in de uiteindelijke Master- en beroepskeuze van de student en heeft mede ten doel de zorgvuldigheid van proefdiergebruik te stimuleren.

Titel studie: Snelle karakterisatie van muizen cellijnen d.m.v. IV injecties.

DEC nummer: 2011.III.10.104

Bepaling van uitzaaiingscapaciteiten van borstkankercellijnen met verschillende genetische modificaties

Achtergrond: Als borstkanker in staat is om uit te zaaien heeft dit een negatieve invloed op de overlevingskansen van patiënten. De onderzoekers hebben op basis van eerdere onderzoeken een aantal genen/eiwitten geselecteerd waarvan zij denken dat ze belangrijk is bij het uitzaaien. Door genetisch gemodificeerde borstkankercellijnen in de bloedbaan van de muis te injecteren, kunnen ze relatief snel vaststellen of deze cellen de capaciteit hebben om in een ander orgaan, de long, een nieuwe tumor te vormen.

Doel/hypothese: Bepalen welke genetisch gemodificeerde borstkankercellijnen in staat zijn om een tumor te vormen in de longen van een muis na injectie in de bloedbaan.

Opzet van onderzoek: De geselecteerde tumorcellen missen een gen, waardoor zij in de reageerbuis slecht kunnen binden aan hun omgeving. De onderzoekers zullen deze verschillende borstkankercellijnen injecteren in de bloedbaan van de muis en analyseren of zij daadwerkelijk in staat zijn om een tumor te vormen in de longen.

Titel studie: Effectiviteit van paclitaxel-beladen micellen in genetisch gemodificeerde muizen met alveeskliertumoren

DEC nummer: 2011.III.10.105

Effectiviteit 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. Het is belangrijk om het effect van dit soort nieuwe behandelstrategieën te testen in modellen die de menselijke situatie benaderen. De onderzoekers gaan dit nu doen in een muizenmodel dat de zieke alveeskliertumor goed nabootst in muizen. Op deze manier kunnen ze goed kijken naar de effecten van verdeling van het geneesmiddel.

Doel/hypothese: Het doel van deze studie is het bestuderen van het verschil in effect tussen geneesmiddelen toedienen in nanodeeltjes versus de reguliere toediening in een muizenmodel voor alvleesklierkanker.

Opzet van onderzoek: Het antikankermiddel paclitaxel zal via verschillende manieren in de bolletjes worden ingesloten en worden toegediend aan muizen. Aansluitend zal de bloedspiegel en de weefselaccumulatie worden bepaald.

Daarnaast zullen ze gaan kijken naar de effecten die paclitaxel in nanodeeltjes versus paclitaxel gewoon hebben op de tumorkarakteristieken en bekijken of er een verschil is in het effect van de behandeling op tumorgroei en overleving.

Dit onderzoek kan alleen bij proefdieren plaatsvinden, omdat de verdeling van het geneesmiddel via het bloed en in de tumor niet op een andere manier kan worden onderzocht.

Titel studie: In vitro effecten van verschillende dioxineachtige stoffen op activatie van muizen T cellen

DEC nummer: 2011.III.10.106

Herevaluatie van de huidige risicobeoordeling van dioxine en dioxine-achtige stoffen (zoals PCBs)

Achtergrond: De risicobeoordeling van dioxines gebeurt nu op basis van blootstellingsgegevens. Het is echter niet zeker of dit juist is of dat risicoschatting op basis van bloedconcentraties veel nauwkeuriger is. Daarbij is ook van belang na te gaan of dergelijke concentraties ook een effect hebben op het functioneren van afweercellen in het bloed. Hiervoor moet nu nog een vergelijking gemaakt worden tussen effecten op bloedcellen van mensen en proefdieren. Dit omdat het veiligheidsonderzoek in proefdieren gedaan is. Op termijn is het mogelijk dat metingen op bloedcellen van de mens volstaan om een risico vast te stellen.

Doel/hypothese: Het doel is de huidige risicobeoordeling van dioxines te verbeteren door uit te gaan van interne blootstellingconcentratie, met name bloedconcentraties. Daarbij is het van belang de concentraties te relateren aan effecten op bloedcellen. De hypothese is dat de bloedcellen van mens en muis vergelijkbaar reageren.

Opzet van onderzoek: Om de gegevens uit muizenstudies te kunnen vertalen naar de mens, worden de effecten van 20 dioxine- en PCB-achtige stoffen op bloedcellen van muizen gemeten. Dit gebeurt door bepaalde bloedcellen, te weten T cellen, heel specifiek te stimuleren, in af of aanwezigheid van oplopende concentraties van de verschillende stoffen.

Omdat bekend is dat dit soort stoffen een remmend effect kunnen hebben op zogenaamde T celactivatie, wordt gekeken naar het aantal levende cellen en naar de mate van activatie (celdeling). De bevindingen worden vergeleken met resultaten met humane T cellen. De methoden die gebruikt worden zijn ontwikkeld in het kader van een ZON-Mw project (Dierproeven begreinsd).

Titel studie: Validatie en evaluatie van de bloedsucrose-test ter nadere diagnostiek van maagzweren bij het paard

DEC nummer: 2011.III.10.108

Validatie en evaluatie van de bloedsucrose-test ter nadere diagnostiek van maagzweren bij het paard

Achtergrond: Maagzweren worden regelmatig vastgesteld bij veulens en volwassen paarden van nagenoeg alle rassen en kunnen leiden tot gebrek aan eetlust, gewichtsverlies, lusteloosheid, koliek en verminderd presteren. Omgekeerd worden maagzweren gezien als een indicatie voor verminderd welzijn. Momenteel is de enige nauwkeurige methode voor het opsporen en monitoren van maagzweren bij paarden zogenaamde gastroscopie middels het inbrengen van een endoscoop via de neus na een lichte roes. Het blijkt mogelijk met behulp van de bloedsucrose-test maagzweren aan te tonen bij diverse paardenrassen. Bij het meest van belang zijnde paardenras in Nederland te weten de KWPN-er is dit nog niet eerder onderzocht.

Doel/hypothese: Het doel van het onderzoek is het bezien of de elders reeds in zwang zijnde bloedsucrose-test ter nadere diagnostiek van maagzweren bij het paard ook betrouwbare resultaten geeft bij Nederlandse warmbloedpaarden. Opzet van onderzoek: Er zijn 18 paarden nodig (6 groepen van 3). Al deze paarden worden als patiënt aangeboden aan paardeninternisten op de verdenking lijdende te zijn aan maagzweren. Het zijn dus zieke paarden van privé-eigenaren, waarvan het de bedoeling is dat zij gastroscopie ondergaan ter eventuele vaststelling van de aanwezigheid van maagzweren. De maagzweren worden ingedeeld in internationale klassen (0-3). In aansluiting op de gastroscopie wordt er sucrose via een neussonde in de maag toegediend in 3 verschillende hoeveelheden. Uiteindelijk 6 groepen van elk 3 dieren (te weten twee klassen 0 ofwel 2/3 en 3 doseringen) en een extra bloedmonster afgenomen per dier.

Titel studie: AhR ligand in combinatie met immunotherapie als therapie voor voedselallergie DEC nummer: 2011.III.10.109 (was 2009.III.08.065)

Achtergrond: Voedselallergie treedt vaak op bij kinderen, maar ook bij volwassenen. Pinda-allergie is ernstig en niet te genezen. Door experimenten met proefdieren wordt getracht mogelijkheden en methoden te vinden om risicofactoren te onderscheiden en nieuwe therapieën te ontwikkelen voor pinda-allergie.

Immunotherapie is een geaccepteerde therapie bij sommige vormen van allergie. Meestal bestaat deze therapie uit het toedienen van toenemende doses van bv pinda. In het geval van pinda-allergie is deze vorm van therapie nog niet algemeen in gebruik door het risico op een shock. Ander onderzoek heeft aangetoond dat bepaalde stoffen (AhR liganden) voedselallergie kunnen onderdrukken.

Doel/hypothese: De verwachting is dat immunotherapie in combinatie met een AhR ligand de voedselallergische reactie sneller zal onderdrukken dan het immunotherapie zonder het AhR ligand.

Opzet van onderzoek: Voor dit onderzoek zullen muizen allergisch worden gemaakt voor pinda. Daarna zullen de muizen immunotherapie krijgen met of zonder AhR ligand en zal er worden onderzocht of deze muizen nog steeds allergisch of minder allergisch zijn voor pinda. Dit wordt onderzocht door te kijken naar bepaalde stoffen in het bloed en door naar de lichaamstemperatuur te kijken. Dit onderzoek maakt gebruik van muizen, omdat de voedselallergie erg complex is waarbij heel veel verschillende cellen en weefsels zijn betrokken, waardoor het onmogelijk is om dit onderzoek in vitro uit te voeren.

Titel studie: Effect van verminderde Mps1 activiteit op verschillende types gezond weefsel DEC nummer: 2011.III.10.110

Het effect van ontregeling van het verdelen van het erfelijk materiaal tijdens de celdeling op gezond weefsel

Achtergrond: Uit voorgaande studies is gebleken dat het (gedeeltelijk) uitschakelen van het eiwit Mps1 specifiek tot tumorcel dood kan leiden en weinig effect heeft op gezonde cellen. Deze conclusies zijn getrokken aan de hand van resultaten met celkweek studies. De bepaling of Mps1 uitschakeling in een levend organisme geen tot weinig effect heeft op gezond weefsel, is nog niet eerder uitgevoerd. Onlangs hebben de onderzoekers een muismodel gemaakt waarin Mps1 (gedeeltelijk) uitgeschakeld kan worden. In dit model kunnen ze dus bepalen wat het effect van Mps1 inactivatie op gezond- en tumor-weefsel is.

Doel/hypothese: In deze studie willen de onderzoekers de effecten bepalen van (gedeeltelijke) Mps1 uitschakeling op gezond weefsel. Ze verwachten dat verminderde Mps1 activiteit tot milde effecten zal leiden in gezond weefsel, maar dat dit geen celdood tot gevolg heeft.

Opzet van onderzoek: De muizen zullen verdeeld worden in 3 groepen die elk in meer of mindere mate verminderde Mps1 activiteit zullen krijgen (door het “aanzetten” van een mutatie in Mps1): 1) 80% verminderd, 2) 40% verminderd, 3) 0% verminderd. In deze 3 groepen zal de mutatie aangezet worden in alle weefsels van de muis. Op verschillende momenten na het aanzetten van de mutatie zal het effect bepaald worden in de verschillende weefsels van de muis. Het gebruik van proefdieren is hier noodzakelijk, omdat de onderzoekers het effect van het aanzetten van de mutatie op gezonde weefsels willen bepalen. Op dit moment is daarvoor geen alternatief beschikbaar.

Titel studie: Holmium en immunotherapie voor behandeling Cervix carcinoom DEC nummer: 2011.III.10.111

Combinatietherapie van radioactieve microsferen en immuuntherapie

Achtergrond: Met het falen van veel therapieën voor kanker blijft het noodzakelijk om nieuwe strategieën te ontwikkelen voor betere behandeling. Gecombineerde behandelingen van twee of meerdere technieken openen nieuwe mogelijkheden binnen het kankeronderzoek, waarbij naast het vinden van de optimale behandelingsstrategie, ook de wetenschappelijke kennis over de achterliggende werkingsmechanismes zal toenemen. In het geval van combinatie van radioactieve minuscule bolletjes (met een doorsnede van de helft van de doorsnede van een haar) en immuuntherapie, worden twee therapieën zo ingezet dat ze elkaar zullen aanvullen in de vernietiging van tumorcellen.

Doel/hypothese: De hypothese is dat de combinatie van de weefschade in de tumor door een lage dosis radioactieve microsferen en de stimulatie van het immuunsysteem door immuuntherapie zal leiden tot een succesvolle immunrespons tegen de uitzaaiingen in het lichaam waardoor een blijvende genezing zal optreden.

Opzet van onderzoek: Zowel de immunotherapie als de locale toediening van radioactieve deeltjes hebben laten zien dat ze goed werkzaam zijn tegen kanker. Echter, de onderzoekers zien dat beide technieken vaak tekortschieten in totaal succes. De combinatie van een lokale therapie en een “systemische” immunoreactie kan alleen goed onderzocht worden in een complex systeem als een levend organisme. De behandeling zal gericht zijn op baarmoederkanker waarvoor een muizenmodel is, waarin de immunrespons uitstekend gemeten kan worden en de combibehandeling uitgetest kan worden. Hiervoor wordt een tumor “gekweekt” in de flank van de muis, waarna de tumor wordt behandeld met een injectie met radioactieve bolletjes en immunotherapie.

Titel studie: Immunotherapie voor melk allergie: Mogelijkheden van gecomplexeerde eiwitten DEC nummer: 2011.III.10.112

Achtergrond: Voedselallergie treedt vaak op bij kinderen, maar ook bij volwassenen. Door onderzoek in mens en dier wordt getracht mogelijkheden en methoden te vinden om risicofactoren te onderscheiden en nieuwe therapieën te ontwikkelen. Immunotherapie is een geaccepteerde vorm van therapie in andere allergieën, maar door het hoge risico op bijwerkingen nog niet gebruikt voor voedselallergie. Het gebruikte proefdiermodel voor voedselallergie is een middel om te kijken naar de voorspellende waarde van nieuwe therapieën en het werkingsmechanisme hierachter.

Doel/hypothese: Het doel van deze proefdieraanvraag is te kijken of een complex gemaakt melkeiwit minder allergeen is en of dit eiwit een mogelijkheid zou kunnen bieden voor therapie voor voedselallergie.

Opzet van onderzoek: In deze aanvraag willen de onderzoekers gaan kijken in een proefdiermodel voor voedselallergie of 1) als muizen complex β -lactoglobuline met een adjuvant oraal krijgen of dit ook minder allergeen is, 2) of orale blootstelling aan complex eiwit tot meer tolerantie tegen melkeiwit resulteert, 3) of subcutaan inspuiten van complex eiwit (immunotherapie) een therapie voor melk allergie kan zijn, 4) of complex eiwit in vitro ook minder allergeen is, en door welk mechanisme dit komt.

Titel studie: Validatie van CGITT ten behoeve van EMS diagnostiek
DEC nummer: 2011.III.10.113

Validatie van twee glucose tolerantie testen ten behoeve van de diagnostiek van het metabool syndroom bij paarden

Achtergrond: Het metabool syndroom is een relatief nieuw syndroom bij paarden. Het syndroom kenmerkt zich door 3 symptomen: hoofbevangenheid, vetzucht en insuline ongevoeligheid. De eerste twee symptomen zijn goed vast te stellen; insuline gevoeligheid meten gaat via een gecompliceerde test die alleen voor research doeleinden goed toepasbaar is (nl. de euglycaemische hyperinsulinemische test, deze wordt gezien als gouden standaard). Twee andere testen zouden toepasbaar kunnen zijn onder praktijkomstandigheden, maar een goede validatie van beide testen (gecombineerde glucose insuline test en glucose tolerantie test) ontbreekt nog waardoor de resultaten niet goed geïnterpreteerd kunnen worden.

Doel/hypothese: Het valideren van beide testen (gecombineerde glucose insuline test, intraveneuze glucose tolerantie test) ten opzichte van de gouden standaardtest. De te valideren testen verschillen in de wijze waarop ze insulinegevoeligheid vaststellen (direct/indirect). Het gelijktijdig valideren heeft als voordeel dat duidelijk kan worden welke methode het meest gewenst is. Opzet van onderzoek: Het uitvoeren van de 3 testen te weten de gecombineerde glucose insuline test, de intraveneuze glucose tolerantie test en de hyperinsulinemische euglycaemische test, in 3 verschillende populaties namelijk 5 gezonde paarden, 5 gezonde ponies en 5 paarden/ponies met perifere insuline ongevoeligheid. Het is reeds aangetoond dat de insuline gevoeligheid tussen paarden en ponies zeer verschillend is waardoor extrapolatie van resultaten vanuit de ene populatie niet werkt voor de andere populatie. Daarom is in dit onderzoek gekozen voor twee negatieve controle populaties. De validatie van deze testen kan alleen betrouwbare uitkomsten geven indien zij uitgevoerd worden binnen de beoogde diersoort.

Vergadering 23 november 2011

Titel studie: Onderwijs sectio Schaap DEC nummer: 2011.III.11.114

Achtergrond/leerdoel/doelgroep: Dierenartsen, werkzaam in de landbouwhuisdierensector, moeten voorbereid zijn op hun taak. Zo behoort het kunnen verrichten van een sectio cesarea bij het schaap tot de startcompetentie van de dierenarts. Studenten die zich differentiëren richting landbouwhuisdieren bekwamen zich in het uitvoeren van een sectio cesarea bij drachtige ooen die vlak voor de partus zijn.

De kwaliteit van uitvoering en assistentie-behoefte van de uitvoerende studenten is een maat voor de kwaliteit van het voorbereidende onderwijs. Dit is geenszins een garantie dat studenten taakvolwassen zijn en zelfstandig een sectio kunnen uitvoeren, maar wel onder begeleiding. Studenten die reeds gekozen hebben voor landbouwhuisdierenpraktijk met schapen worden aangemoedigd de sectio uit te voeren.

Opzet van het onderwijs: De voorbereiding van dit onderwijselement is er op gericht dat studenten alle aspecten van een sectio cesarea bij het schaap zonder complicaties theoretisch beheersen voor met dit practicum wordt begonnen. Onder supervisie van een dierenarts en in een gecontroleerde omgeving voeren 2 studenten de sectio zelfstandig uit. Er wordt gewerkt in tweetallen waarbij sprake is van peer-teaching. Vier andere studenten wonen de sectio als observer bij.

Titel studie: Pilot study investigating the safety of oral potassium administration to adult dairy cows DEC nummer: 2011.III.11.115

Onderzoek naar de veiligheid van de orale toediening van kalium bij melkkoeien

Achtergrond: Een tekort aan kalium komt bij zieke koeien die niet meer willen eten regelmatig voor. Pas als de koe weer hersteld en gaat eten zal de kaliumspiegel weer normaliseren. Een lage kaliumspiegel zelf kan ook ziekte veroorzaken en daardoor het herstel van de koe negatief beïnvloeden. Om deze reden wordt in de recente literatuur ook een toediening van kalium aanbevolen. Injectie van kalium is niet veilig; daarom verdient orale toediening de voorkeur. Kalium wordt snel uit de pens opgenomen waardoor alleen een korte ondersteuning gewaarborgd wordt. Een nieuwe slow release kalium bolus zou hier uitkomst kunnen bieden. Deze studie zal de veiligheid van deze bolus bij koeien onderzoeken.

Doel/hypothese: Met behulp van deze studie zal de veiligheid van een overdosering van 2 tot 3 keer de aanbevolen hoeveelheid worden onderzocht.

Opzet van onderzoek: De orale toediening van een kaliumbolus is een simpele ondersteunende behandeling die door de veehouder zelf uitgevoerd zal worden. Van vergelijkbare producten is bekend dat soms overdosering plaats vindt. Om zowel de veiligheid van de behandelde dieren als de consument te garanderen is het belangrijk om mogelijke risico's van overdosering in kaart te brengen. In dien blijkt dat de behandeling veilig ingezet kan worden dan biedt de slow release kalium bolus behandelingsmogelijkheden in de praktijk. De behandeling van zieke koeien kan hiermee ondersteund worden en hun herstel bevordert.

Titel studie: Gewrichtsdistractie en de hechting van stamcellen aan het kraakbeen oppervlakte: een pilot studie DEC nummer: 2011.III.11.116

Achtergrond: Artrose (gewrichtsslijtage) is een aandoening die een steeds groter gedeelte van de bevolking treft. Genezing is (nog) niet mogelijk. De behandeling van artrose bestaat uit het bestrijden van de klachten en uiteindelijk is de enige optie een gewrichtsvervangende operatie, die zolang mogelijk wordt uitgesteld. Met gewrichtsdistractie denken

de onderzoekers een behandeling te hebben gevonden die niet alleen klachten bestrijdt, maar ook het gewricht geneest. Het precieze mechanisme is echter onduidelijk. Vermoedelijk spelen stamcellen bij het weefselherstel een belangrijke rol waarbij gewrichtsdistractie voor de juiste mechanische en biochemische omstandigheden in het gewricht zorgt.

Doel/hypothese: De hypothese is dat stamcellen in een gewricht beter aan het oppervlak van artrotisch kraakbeen kunnen hechten als dit gewricht gedistraheerd is.

Opzet van onderzoek: Het model maakt gebruik van in vivo ontwikkelde artrose in beide hondenknieën volgens een bestaand model. Tijdens de operatie om artrose te induceren zal er een stukje vetweefsel worden weggenomen waaruit stamcellen worden geïsoleerd. Na 10 weken zal er distractie m.b.v. een frame op een knie worden aangebracht. Enkele dagen nadat het frame is aangebracht zullen de stamcellen of in het gewricht van beide knieën worden geïnjecteerd of in de bloedbaan. Aangezien deze stamcellen gelabeld zijn (in het gewricht en die voor de bloedbaan verschillend van kleur) met een kleur kunnen de onderzoekers makkelijk zien of ze deze cellen terug vinden in het gewricht en of ze inderdaad beter hechten. Dit is een eerste stap en zal dus als een pilot worden uitgevoerd met 3 dieren.

Titel studie: De invloed van oligosacchariden op het maag-darmstelsel en het immuunsysteem van de big

DEC nummer: 2011.III.11.117

Achtergrond: Oligosacchariden komen in grote hoeveelheid voor in moedermelk en vormen ook het hoofdbestandsdeel in koemelk. De laatste jaren is duidelijk gebleken, dat de juiste samenstelling van deze oligosacchariden in de voeding een positief effect heeft op de samenstelling en/of het metabolisme van de micro-organismen in de darm. De micro-organismen in de darm spelen niet alleen een belangrijke rol in de (menselijke) spijsvertering, maar interacteren ook met cellen van het immuunsysteem, waarvan een groot deel in en rond de darmen gelocaliseerd is. Een gezonde microflora is dus van groot belang voor het immuunsysteem en dus de gezondheid.

Doel/hypothese: Kennis verzamelen over de effecten van oligosacchariden op de microflora en het immuunsysteem, zodat er nieuwe oligosacchariden ontwikkelt en getest kunnen worden voor gebruik in baby –en kindervoeding en medicinale voeding.

Opzet van onderzoek: In dit onderzoek worden de effecten van oligosacchariden op het maag-darm kanaal en het immuunsysteem in de darm bestudeerd door middel van een op varkens gebaseerd diermodel, omdat de ontwikkelingsstadia van de darm in baby's sterk vergelijkbaar zijn met de situatie in biggen. Biggen zullen via een normale bevalling ter wereld komen en de biggen zullen in ieder geval 24 uur biest krijgen na de geboorte. Hierna zullen de biggen kunstcolostrum/melk met of zonder oligosacchariden krijgen. De eerste groep zal op 48 uur worden opgeofferd om naar een acuut effect te kijken en de andere biggen krijgen tot aan de speenleeftijd (21 dagen) melk.

Vergadering 14 december 2011

Titel studie: Pilot Safety Study Microspheres in the Horse

DEC nummer: 2011.III.12.118

Behandeling van artrose met behulp van biomateriaal

Achtergrond: Artrose is een aandoening waarbij het gewrichtskraakbeen in kwaliteit achteruit gaat en op den duur zelfs geheel kan verdwijnen. De botuiteinden komen dan tegen elkaar. Hierdoor kunnen er ook problemen ontstaan met het onderliggende bot. Als reactie op de verminderde kraakbeen bescherming gaat het bot zijn dragende oppervlak vergroten om de druk op het gewricht te verminderen. Het gewricht kan daardoor uitsteeksels vormen, dikker worden en misvormd raken. Hierdoor worden bewegingen pijnlijk.

Doel/hypothese: Het testen van de veiligheid van een ontwikkeld biomateriaal (Microspheres). Dit zijn biodegradable micro-polymer partikels. Deze partikels kunnen vervolgens geladen worden met artrose remmende geneesmiddelen. In deze aanvraag willen de onderzoekers voorsnog alleen kijken naar de veiligheid van de partikels in een paardengewricht.

Opzet van onderzoek: Er zal 2 mg van de microspheres in het intercarpale gewricht worden ingespoten. Ook zal er 2 mg s.c. worden ingespoten voor histologie. De duur van het experiment zal max. 4 weken bedragen. Er zal wekelijks 2 ml synoviaal vocht worden afgenomen uit het intercarpale gewricht.

Titel studie: Evaluation of intravenous sodium phenylacetate and sodium benzoate on ammonia concentrations and nitrogen excretion

DEC nummer: 2011.III.12.119

Aangeboren Porto-systemische shunts: gevolgen voor de ureum cyclus en evaluatie van alternatieve therapieën voor een verhoogd ammoniak gehalte

Achtergrond: Porto-systemische shunts (PSS) zijn aangeboren vaatafwijkingen die tot een abnormale verbinding leiden tussen de portale circulatie (vaak de portader, een bloedvat voor de lever) en de systemische circulatie (bloedvaten na de lever). Ze komen voor in 1-6% van de honden populatie. Een bepaalde genetische achtergrond is zeer vermoedelijk de oorzaak van deze aandoening, maar deze is enkel bewezen in de Ierse Wolfshond en de Cairn Terriër. Ten gevolg van de PSS is de lever minder ontwikkeld en de leverfunctie verstoord. Ten gevolg hiervan treedt bij deze honden een verhoogd ammoniakgehalte en hebben zij last van neurologische verschijnselen (o.a. epilepsie, dwangbewegingen en een verminderd bewustzijn niveau), braken en vermageren. Zonder behandeling wordt de levenskwaliteit van de hond zodanig aangetast dat euthanasie veelal wordt toegepast. De therapiemogelijkheden voor PSS zijn 1. Chirurgische correctie van het afwijkende bloedvat en 2. Conservatieve behandeling met een speciaal (eiwitarm) dieet en medicijnen die het ammoniak gehalte verlagen. Beide therapieën zijn echter nog niet optimaal. In het algemeen is de kans op volledig herstel d.m.v. een operatie ongeveer 60%. In 40% van de honden komen de verschijnselen terug en het overlijdenspercentage rondom of kort na de operatie varieert tussen 2-29%. In de humane geneeskunde wordt een hoog ammoniakgehalte in combinatie met neurologische verschijnselen gezien in gevallen van aangeboren afwijkingen in bepaalde enzymen die betrokken zijn in de ureumcyclus. (In de ureumcyclus die alleen in de lever plaats vindt, wordt ammoniak (zeer giftige stof die stikstof bevat), omgezet in ureum (die ook stikstof bevat, maar deze is niet giftig voor het lichaam)). De ureumcyclus is het belangrijkste mechanisme van het lichaam om stikstof (het eindproduct van het eiwitstofwisseling) uit te scheiden.

Mensen met een gebrek aan een ureumcyclus enzym worden behandeld met een eiwitarm dieet in combinatie met de toediening van natrium fenylbutyraat en natrium benzoaat. Deze stoffen worden omgezet in phenylacetylglutamine en hippuraat respectievelijk en worden met de urine uitgescheiden. Omdat in dit proces stikstof wordt gebruikt, is het mo-

gelijk voor het lichaam om stikstof uit te scheiden via een alternatieve manier. Hiermee wordt het ammoniak gehalte in het bloed sterk verminderd waardoor ook de klinische symptomen van PSS kunnen verdwijnen. Het gebruik van natrium fenylbutyraat en natrium benzoaat als behandeling voor honden met PSS is nooit eerder gepubliceerd.

Doel/hypothese: Toediening van natrium fenylacetaat en natrium benzoaat zal het ammoniak gehalte bij honden sterk verlagen door activatie van alternatieve (andere) mechanisme die stikstof kunnen verwerken. Hiermee zal het mogelijk zijn om de symptomen van PSS te verminderen of zelfs te voorkomen.

Opzet van onderzoek: Om meer zekerheid te verkrijgen over de mogelijkheid van omzetting van phenylbutyraat en benzoate tot phenylacetylglutamine en hippuraat respectievelijk gaan de onderzoekers eerst een experiment doen met primaire levercellen (in vitro studies). Alleen nadat aangetoond zal worden dat deze stoffen in vitro omgezet kunnen worden in hun eindproducten zal een vervolgstudie naar het effect van phenylbutyraat en benzoaat toediening op het ammoniak gehalte en stikstof metabolisme uitgevoerd worden. Deze zal bij honden uitgevoerd moeten worden (in vivo), omdat juist de samenhang van alle processen die bij de stikstofwisseling betrokken zijn geëvalueerd moet worden. Dit kan helaas (nog niet) in vitro gedaan worden. Bovendien, is het beoordelen van optreden van bijeffecten ook een belangrijk onderdeel van de studie en dit maakt het gebruik van honden onvermijdelijk.

Titel studie: Lipid metabolism in the pathophysiology of feline hepatic lipidosis: choline pathways and lipid profiling DEC nummer: 2011.III.12.120

Vetstofwisseling in de pathofysiologie van leververvetting bij katten: de rol van choline en vetprofilering

Achtergrond: Leververvetting is een voorkomende leverziekte bij de kat die gekarakteriseerd wordt door een extreme ophoping van vetmoleculen in de levercellen. Als dit niet direct en op juiste wijze wordt behandeld kan dit levensbedreigend zijn. Waarom katten lipidose krijgen is niet duidelijk, maar afwijkingen in het vetprofiel spelen mogelijk een rol. Bij de mens en muis is een choline (vetmolecuul) tekort geassocieerd met de ontwikkeling van leverlipidose en er is een relatie tussen geslachtshormonen en choline veproductie via de PEMT(vorm van vetproductie) route. Bij katten is de betekenis van de PEMT route voor de aanmaak van choline en zijn rol bij cholinetekort niet bekend.

Doel/hypothese: De hypothese is dat katers (intact en gecastreerd) en gecastreerde poezen een verminderde capaciteit voor de aanmaak van choline hebben via de PEMT route en dat een dieet dat deficiënt is aan choline predisponeert voor het ontstaan van leverlipidose.

Opzet van onderzoek: Leverlipidose is een veel voorkomende ziekte bij katten en treedt vaak op na een periode van niet eten. Bekeken wordt of katten de mogelijkheid hebben choline te produceren via de PEMT route en wat de rol van vetten is in de ontwikkeling van de ziekte. Katten zijn het beste en enige diermodel waar deze hypothese op kan worden getest.

Titel studie: The role of caveolin-1 in intervertebral disc degeneration DEC nummer: 2011.III.12.121

Onderzoek naar de zieke tussenwervelschijf ten behoeve van de ontwikkeling van nieuwe behandelingsmethoden voor hernia's bij zowel mens als dier

Achtergrond: Lage rugpijn is een veel voorkomend probleem bij zowel de mens als de hond. De belangrijkste oorzaak hiervan is een hernia, een zieke tussenwervelschijf (TWS). Huidige behandelingen voor hernia's bestaan uit pijnstilling en fysiotherapie, en/of operatie van de hernia. Echter, hierbij wordt de zieke TWS niet hersteld. Huidig onderzoek richt zich daarom op ontwikkeling van behandelingen gericht op herstel van de tussenwervelschijf. Om deze nieuwe behan-

delingen te kunnen ontwikkelen, is onderzoek naar de achterliggende processen van een hernia onontbeerlijk. Uit eerder onderzoek is gebleken dat de stof caveoline-1 een rol speelt bij het optreden van een hernia, maar de exacte rol is niet bekend.

Doel/hypothese: Onderzoeken van het belang van caveoline-1 in het ontstaan van een hernia bij zowel de mens als de hond.

Opzet van onderzoek: Om de rol van caveoline-1 verder te onderzoeken, zal gebruik gemaakt worden van muizen, waarvan de productie van caveoline-1 door het lichaam uitgeschakeld is (caveoline-1 KO muizen). Het gebruik van dit soort muizen is tot op heden een van de beste manieren om de functie van een bepaalde stof te onderzoeken. Caveoline-1 knock-out muizen, geëuthanaseerd in een ander onderzoek (DEC nummer: 2008.III.01.001), zullen hiervoor gebruikt worden.

Titel studie: Darmepitheelcellen, dendritische cellen, pinda-specifieke T cellen

DEC nummer: 2011.III.12.122

Mechanismen en therapie voor voedselallergie: Effect van AhR liganden op de darmepitheel en de interactie van dendritische cellen met pinda-specifieke T cellen

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 uit te voeren.

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, namelijk darmepitheelcellen, 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. Darmepitheel zal worden blootgesteld aan AhR liganden, DCs zullen worden geïsoleerd uit het beenmerg en CD4+ T cellen zullen worden geïsoleerd uit de milt. De DCs zullen worden geprimeerd met PE en vervolgens zullen de DCs en T cellen worden samengebracht en wordt de interactie tussen deze cellen onderzocht.

Titel studie: Behandeling met het fusie-eiwit IL4/IL10 in een hondenmodel voor artrose

DEC nummer: 2011.III.12.123

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: In deze pilot studie willen de onderzoekers bestuderen of het fusie-eiwit IL4/IL10 pijn vermindert in een artrose model in de hond. Hierbij is de hypothese dat dit eiwit niet alleen de schade in het gewricht kan verminderen, maar ook de pijn.

Opzet van onderzoek: Het model maakt gebruik van in vivo ontwikkelde artrose in de hondenknie volgens een bestaand model. Gedurende de ontwikkeling van artrose in de aangedane knie zal er elke 2 weken de mate van ontlasting van de aangedane poot worden gemeten met behulp van een drukgevoelige plaat in de grond (force plate analyse). De mate van ontlasting is een maat voor pijn. Vijf weken na de inductie van artrose zal er een injectie met het fusie eiwit in het gewricht worden gegeven. Na deze injectie zal er dagelijks een pijnmeting worden gedaan gedurende een week. In de huidige aanvraag betreft het gebruik van 4 honden om een eerste indruk te krijgen van de pijnstillende effecten van het fusie-eiwit. Om dit objectief te meten is het gebruik van een diermodel noodzakelijk.

Titel studie: Effect van clodronaat liposomen op de uitgroei van humane B en T cellen in het xenogene GvHD model in de RAG2GC muis DEC nummer: 2011.III.12.125

Analyse van Graft-versus-Host (GVH) inducerende vermogen van humane T en B cellen

Achtergrond: De stamceltransplantatie die gegeven wordt als onderdeel van de behandeling van leukemie leidt soms tot ernstige afstotingsreacties. Dit experiment is gericht op het bestuderen van de bijbehorende weefselreacties, met name de bijdrage van de T en B cellen uit het transplantaat die hierbij een rol spelen. Deze cellen zijn verantwoordelijk voor het ontstaan van (ernstige) verbindweefseling in verschillende weefsels en die voor de patiënt invaliderend zijn. Vernieuwelingen in de huidige behandeling zijn hiervoor noodzakelijk.

Doel/hypothese: Een gedetailleerder inzicht in de veranderingen zoals die in de weefsels optreden zullen het mogelijk maken om een strategie te ontwikkelen om de behandeling van de afstotingsreactie bij stamceltransplantatiepatiënten specifiek te maken.

Opzet van onderzoek: Twee groepen dieren (muizen) worden ingespoten met een dosis humane perifeer bloed witte bloedcellen (PBMC) waarvan onderzoek in het verleden heeft aangetoond dat dit zal leiden tot een GvH reactie. De verschijnselen van GvH zijn op geen andere wijze te genereren dan in diermodelstudies. Voor het monitoren van GvH is in het verleden een serie geschikte parameters vastgesteld en is ook een “beslisboom” geformuleerd die gehanteerd wordt bij het bepalen van het ongerief. De helft van de dieren zal worden voorbehandeld met clodronaat liposomen waardoor er een verschil zal ontstaan in de uitgroei van de humane T en B cellen. Op het moment dat er volgens de vastgestelde criteria (beslisboom) onacceptabel ongerief dreigt te ontstaan zal er euthanasie worden toegepast en zullen de weefsels worden verzameld ten behoeve van klassiek histologisch onderzoek. Er zal verder d.m.v. cryo-analyse ook onderzocht worden in hoeverre er verschil is tussen beide groepen m.b.t. de productie van een reeks cytokinen. Deze methode is in de afgelopen periode ontwikkeld in het laboratorium Pathologie.

Titel studie: Further elucidation of resistance to anti-cancer therapy induced by fatty acids DEC nummer: 2011.III.12.127

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 resistentieontwikkeling, maar als dat zo is, dan kan dit verstrekken 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 antitumorthapieën. Onderzoek bij muizen is noodzakelijk om meer inzicht te geven in deze processen. Aan de hand van deze resultaten kunnen studies in mensen opgezet worden en zo kan de behandeling verbeterd worden.

Titel studie: The role of PUFA activated spleen macrophages in chemotherapy resistance DEC nummer: 2011.III.12.128

De rol van milt cellen in resistentie tegen chemotherapie

Achtergrond: Patiënten met kanker worden doorgaans behandeld met chemotherapie om de groei en uitzaaiing van de tumor tegen te gaan. Echter, tumoren kunnen resistentie ontwikkelen tegen de chemotherapie waardoor deze niet meer werkt. Het bestuderen van de ontwikkeling van chemotherapieresistentie kan veel inzicht geven in waarom tumoren niet reageren op chemotherapie. Onderzoek laat zien dat bepaalde beenmergcellen als reactie op chemotherapie vetzuren kunnen uitscheiden die via bepaalde cellen in de milt (macrofagen) kunnen leiden tot de ontwikkeling van resistentie. Verder onderzoek naar het exacte werkingsmechanisme kan leiden tot de ontwikkeling van nieuwe of betere medicatie tegen kanker.

Doel/hypothese: Het bestuderen van het mechanisme waardoor miltcellen resistentie kunnen veroorzaken tegen chemotherapie.

Opzet van onderzoek: Om het mechanisme van miltcellen in resistentie te onderzoeken maken de onderzoekers gebruik van twee modellen. Ten eerste zullen ze 10 remmers testen om te kijken of deze de resistentie kunnen tegengaan. Deze remmers zijn geselecteerd vanwege hun waarschijnlijke betrokkenheid bij het ontstaan van de resistentie. Om dit op een adequate manier te testen zullen de onderzoekers eerst moeten bepalen of de remmers zelf geen effect hebben op de normale tumorgroei in de muis. Nadat dit bepaald is zullen ze onderzoeken of ze daadwerkelijk de vorming van resistentie kunnen tegengaan. Ten tweede zal worden onderzocht welke van de twee vetzuren aangrijpt op welke miltmacrofagen. Van de milt is bekend dat er zich meerdere subpopulaties van macrofagen bevinden. Graag zouden de onderzoekers willen weten of beide vetzuren op alle subpopulaties aangrijpen of dat daarin verschillen zitten. Dit experiment zal kennis verfijnen waardoor straks specifiek en met minder bijwerkingen de resistentie kan worden geremd.

Titel studie: The role of E2f7 and E2f8 in induction of hepatic polyploidy DEC nummer: 2011.III.12.129

De rol van transcriptie factoren in de veroudering van levercellen

Achtergrond: Polyploidie is een algemeen fysiologisch proces dat een aanwijzing is voor veroudering. Onlangs hebben de onderzoekers ontdekt dat uitschakeling van bepaalde transcriptiefactoren in levercellen resulteert in verlaagde polyploidie in vergelijking met wild-type muizen.

Doel/hypothese: Het doel is het begrijpen van de cellulaire en moleculaire mechanismen van polyploidie.

Opzet van onderzoek: De op dit moment beschikbare levercellijnen zijn afkomstig van levertumoren en hebben veranderde genexpressie ten opzichte van normale levers. Daarom worden experimenten met muizen gedaan. De onderzoekers zullen plasmide DNA dat E2F7 en E2F8 bevat, toedienen middels injectie via de staartvene, gevolgd door isolatie van hepatocyten en ChIP experimenten.

Titel studie: Mechanisme orale immunotherapie: serumtransfer; mechanisme orale immunotherapie: MLN transfer donors; mechanisme orale immunotherapie: MLN transfer recipients en mechanisme orale immunotherapie: blokkering CD23 en CR1/CR2
DEC nummer: 2011.III.12.130

Het mechanisme achter orale immunotherapie bij koemelkallergie onderzoeken

Achtergrond: Koemelkallergie is een veel voorkomende aandoening bij jonge kinderen. Op dit moment bestaat er geen behandeling voor en wordt er geadviseerd om koemelk in het dieet te vermijden. Daarom zijn er hypoallergene voedelingen ontwikkeld. Deze hypoallergene voedelingen bestaan uit geknipte koemelkeiwitten die geen/minder symptomen veroorzaken. Tevens worden er op dit moment veel studies gedaan waarbij koemelkallergische patiënten een oplopende dosis koemelk krijgen om tolerantie te induceren, ook wel immunotherapie genoemd. Helaas is de kans op bijwerkingen hierbij groot. Daarom willen de onderzoekers immunotherapie veiliger maken door gebruik te maken van hypoallergene voedingen. Eerder onderzoek heeft laten zien dat immunotherapie met hypoallergene voedingen werkt, maar het is nog onduidelijk hoe.

Doel/hypothese: Onderzoeken hoe immunotherapie met hypoallergene voedingen de allergische symptomen kan verminderen.

Opzet van onderzoek: De onderzoekers testen of serum/cellen van muizen die succesvol behandeld zijn met hypoallergene voedingen, allergische symptomen in andere muizen kunnen voorkomen/remmen. Hierdoor kunnen ze bepalen of het factoren in het serum zijn, die de allergie remmen of immuuncellen blokkeren. Omdat koemelkallergie een complexe aandoening is waarin veel verschillende weefsels en cellen een rol spelen, hebben de onderzoekers hiervoor het intacte dier (muis) nodig. Daarnaast willen ze weefsels/cellen verder onderzoeken wat onmogelijk is in de mens.

Titel studie: Mechanisme van anti-inflammatoire effecten van LCPUFA in voedselallergie
DEC nummer: 2011.III.12.131

Effect van meervoudig onverzadigde vetzuren op het ontstaan en de behandeling van koemelkallergie

Achtergrond: Voedselallergie is een gezondheidsprobleem dat enorm is toegenomen de afgelopen jaren. Er is veel belangstelling voor therapieën om voedselallergie te voorkomen en te behandelen. Dieetinterventies zijn hierbij een mogelijke toepassing. Er zijn sterke aanwijzingen dat meervoudig onverzadigde vetzuren (LCPUFA) een beschermende rol kunnen hebben. LCPUFA zijn bekend als omega-3 en omega-6 vetzuren uit het dieet en kunnen het immuunsysteem beïnvloeden. Als bekend is hoe LCPUFA de allergische respons kunnen voorkomen of verminderen kan dit in voedingsadviezen worden verwerkt en in babyvoeding worden toegepast.

Doel/hypothese: Het testen van diëten met LCPUFA op hun mogelijk beschermende werking bij het ontstaan van voedselallergie en de behandeling van allergische symptomen.

Opzet van onderzoek: In deze studie worden de (beschermende) effecten van LCPUFA op het ontstaan en de behandeling van voedselallergie onderzocht en gewerkt aan een verklaring van de effecten van LCPUFA op allergische responsen. Er wordt gebruik gemaakt van een muismodel waarin verschillende parameters gemeten worden, zoals allergeen specifiek IgE, IgG's, huidtest, T-cel restimulatie, flowcytometrie, histologie (darm, oor) en darmpermeabiliteit. Het meten van dit soort parameters is niet mogelijk in de mens. Dit onderzoek is van belang om het onderliggende mechanisme op te helderen en voor de preventie en behandeling van voedselallergie.

Andere vergunninghouders

GENMAB

Titel studie: Evaluatie in subcutane xenograftmodellen

DEC nummer: 2011.III.03.036 (was 2010.III.03.051)

Ontwikkeling van humane monoclonale antistoffen voor kankertherapie / evaluatie in subcutane xenograftmodellen

Achtergrond: Dit project betreft de ontwikkeling van nieuwe en verbeterde monoclonale antistoffen voor gebruik in de behandeling van kanker bij mensen. De antistoffen zijn gegenereerd in een parallel project en geselecteerd op specifieke binding aan tumorcellen. Een deel van deze antistoffen wordt gekoppeld aan een toxische stof om de kanker effectiever te kunnen behandelen. In celkweek wordt uitvoerig bestudeerd hoe de antistoffen de groei van tumorcellen kunnen blokkeren.

Doel/hypothese: Het doel van dit onderzoek is om kennis omtrent effectiviteit en therapeutisch mechanisme van tumor-specifieke 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 geïmplantéerd worden bij muizen, waarna ze uitgroeien tot kleine tumortjes. Hierbij wordt gekeken naar de effectiviteit waarmee de antistoffen de tumorgroei remmen.

Titel studie: Onderzoek effecten op subcutane tumoren met imaging technieken

DEC nummer: 2011.III.04.046 (was 2010.III.04.059)

Evaluatie van monoclonale antistoffen voor behandeling van kanker m.b.v. imaging in muizen.

Achtergrond: Antistoffen zijn ontwikkeld die specifiek aan tumorcellen binden. In eerder onderzoek is gebleken dat hiermee tumorgroei geblokkeerd kan worden.

Doel/hypothese: Onderzoek met imagingtechnieken om na te gaan hoe antistoffen de tumor binnendringen en aan tumorcellen binden.

Opzet van onderzoek: In muizen zullen menselijke tumorcellen geïmplantéerd worden die onder de huid een tumor vormen (weinig ongerief). Er zullen fluorescent of radioactief gelabelde antistoffen toegediend worden waarna met imaging technieken (niet invasief) bestudeerd wordt hoe ze de tumor binnendringen. Ook zal met imaging gekeken worden naar effecten op de tumor.

Titel studie: Onderzoek in micrometastasemodellen in muizen met optical imaging

DEC nummer: 2011.III.06.056 (was 2010.III. 08.94)

Evaluatie humane monoclonale antistoffen voor kankertherapie /Onderzoek in micrometastasemodellen in muizen met optical imaging

Achtergrond: 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. Een deel van de antistoffen wordt gekoppeld aan een toxische stof om de tumor effectiever te kunnen behandelen. 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 transplantatietumormodel 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.

Diervoederbedrijf

Titel studie: Effects of different transition diets on dry matter intake, milk production, milk composition and health of dairy cows

DEC nummer: 2011.III.01.003

Effect van verschillende voedingsstrategieën in de transitieperiode op voeropname, melkproductie, melksamenstelling en gezondheid van melkkoeien

Achtergrond: Een goede voeding (voedingsstrategie) van melkkoeien, in de van nature normale overgang (transitieperiode) van niet melkgevend, naar melkgevend (na het baren van een kalf) is van belang voor de verbetering van de energiebalans en daardoor voor gezondheid en productie van de melkkoe. In deze periode wordt veel van de koe verwacht; zij gaat van droogstand (geen melkproductie) naar een melkproductie tussen de 40 en 50 liter op 6 weken. Hiervoor moet de koe in relatief korte tijd 4x zoveel energie opnemen. Het is dus van belang dat de voeding van de koe hierop is afgestemd.

Doel/hypothese: Het doel van dit onderzoek is het onderzoeken van verschillende voerstrategieën en producten om de gezondheid en prestaties van de melkkoe in de transitieperiode te verbeteren.

Opzet van onderzoek: De proefopzet zal bestaan uit het voeren van verschillende voeders in de droogstand en na afkalven waarbij gedurende de droogstand en de eerste 3 maanden na afkalven de voeropname, melkproductie en melksamenstelling gemeten zal worden. Daarnaast zullen op verschillende tijdstippen in de droogstand en lactatie bloedmonsters genomen worden welke geanalyseerd zullen worden op parameters die de status van het metabolisme aangeven (glucose, insuline, niet veresterde vetzuren en ketonlichamen). De metabolische processen rondom afkalven zijn dermate complex met interacties tussen vetweefsel, lever en uier dat deze niet op een andere manier te onderzoek zijn dan aan het dier zelf.

Titel studie: Health and performance of pigs

DEC nummer: 2009.III.02.018

Voedingstrategieën 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: Via aanpassingen in de voeding is het mogelijk de gezondheidstatus van varkens positief te beïnvloeden.

Opzet van 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-/houderijcondities.

Titel studie: (Sturing op optimaal functioneren van de pens van melkvee:)

I Kwantificeren en voorspellen van natuurlijke variatie en variatie als gevolg van behandeling in relatie tot afbraak van voedermiddelen

II Effect van natuurlijke additieven en van voedermiddelen op pens-pH

DEC nummer: 2011.III.10.107

Verhogen van de levensduur van melkvee door het optimaliseren van de pensgezondheid

Achtergrond: Een gezond functionerende pens bij melkvee betekent minder gezondheidsproblemen en een verbeterde vruchtbaarheid, waardoor de dieren langer op het melkveebedrijf blijven. De gezondheid van de pens wordt met name bepaald door een optimale zuurtegraad (pH). Nauwkeuriger inschatting van de variatie in de afbraak van voedermiddelen in de pens betekent de mogelijkheid om de pH beter te controleren. Daarnaast kan de pH gestuurd worden door middel van natuurlijke additieven.

Een optimale pH leidt tevens tot een betere benutting van de opgenomen nutriënten waardoor minder uitstoot van nutriënten (zoals stikstof en fosfor) en van methaan naar het milieu plaatsvindt.

Doel/hypothese: I. Het vergroten van het inzicht in de afbraak karakteristieken en hun beïnvloedende factoren in voedermiddelen voor melkvee, gericht op een constantere pens pH.

II. Met natuurlijke additieven gericht sturen op een optimaal functionerende en dus gezonde pens.

Opzet van onderzoek: De pens van herkauwers is een complex eco-systeem met vele onbekende interacties. Om deze reden kan dit onderzoek niet uitgevoerd worden zonder melkvee met een pens fistel. Een fistel is een operatief aangebrachte opening in de wand van de pens waarin een rubber ring met een dop wordt geplaatst. Na het verwijderen van de dop kunnen kleine zakjes met verschillende voedermiddelen in de pens worden gehangen. Hiermee wordt de afbraak van de voedermiddelen gemeten om de variatie en de afbraak te kunnen voorspellen door middel van grondstof specifieke kenmerken. Met behulp van een pH meter kan het effect van verschillende natuurlijke additieven op het functioneren van de pens worden bepaald.

Titel studie: 1-Ruminal pH and protein fermentation kinetics of growing cattle fed on high-concentrate feeding programs 2-Patterns of forage and concentrate intake of ruminants fed compound feed and straw ad libitum and separately

DEC nummer: 2011.III.12.126

Pens fermentatie dynamiek op rantsoenen voor rundvee met een hoog krachtvoer aandeel

Achtergrond: Een belangrijk deel van het groeiende rundvee in de wereld wordt gevoerd met een hoog krachtvoer aandeel in het rantsoen. Op basis van de literatuur is de verwachting is dat hierdoor de fermentatie (vertering) van voedermiddelen in de pens anders loopt dan bij melkvee. De huidige voeding van deze dieren is gebaseerd op voedingsmodellen met kennis over de afbraak bij melkvee en niet bij groeiende dieren met meer krachtvoer. Wanneer echter de fermentatie bij deze groeiende dieren anders is dan bij melkvee zijn deze gegevens niet geschikt. Een onjuiste voeding van deze dieren leidt tot verliezen aan zowel productie alsook verliezen van stikstof naar het milieu.

Doel/hypothese: Op basis van literatuur onderzoek verwachten de onderzoekers dat de afbraak van voedermiddelen in de pens van groeiend rundvee op een hoog aandeel krachtvoer lager is dan de huidige bekende gegevens van melkvee. Door meer kennis kunnen de onderzoekers de beschikbaarheid van stikstof (bouwstenen) beter afstemmen met de fermenteerbare koolhydraten (energie). Dit kan leiden tot minder stikstof verliezen naar het milieu.

Opzet van onderzoek: De pens van herkauwers is een complex ecosysteem met vele onbekende interacties. Om deze reden kan dit onderzoek niet uitgevoerd worden zonder dieren met een pensfistel. Een fistel is een operatief aangebrachte opening in de wand van de pens waarin een rubber ring met een dop wordt geplaatst. Na het verwijderen van de dop kunnen kleine zakjes met verschillende voedermiddelen in de pens worden gehangen. Hiermee wordt de afbraak van de voedermiddelen gemeten om de totale vertering van het voer te kunnen berekenen. Aanvullend wordt met behulp van een pH meter (zuurmeter) de zuurtegraad van de pens van de dieren bepaald hetgeen van belang is voor de gezondheid van de dieren.

InteRNA Technologies

Titel studie: Establishment of in vivo tumor models for human cancer cell lines that overexpress anti-tumorigenic microRNAs
DEC nummer: 2011.III.09.098

Remming van tumor groei met microRNAs

Achtergrond: MicroRNAs (miRNA) zijn korte stukjes RNA die de concentratie van eiwitten regelen in de cel. Onderzoek toont aan dat miRNAs een belangrijke rol spelen bij de vorming en groei van tumorcellen. Door het testen van 1120 miRNAs zijn verschillende miRNAs gevonden die in de reageerbuis groei van tumorcellen remmen. Om er zeker van te zijn dat deze miRNAs ook in mensen werken, moeten deze miRNAs in een fysiologische omgeving voorzien van groeifactoren, bloed toevoer en omringend weefsel worden getest. Dit kan alleen door middel van proefdierexperimenten. De miRNAs worden in hoge concentratie in de tumorcellen gebracht voor optimale effectiviteit.

Doel/hypothese: Het doel van de proef is om aan te tonen dat miRNAs die de groei van tumorcellen in de reageerbuis goed remmen, ook tumorgroei remmen in een relevant levend organisme.

Opzet van onderzoek: Menselijke tumorcellen worden onder de huid van muizen ingespoten. De tumorcellen zijn genetisch gemodificeerd, zodat de miRNA in hoge concentratie in de tumorcel aanwezig is. De tumorgroei zal drie maal per week worden gemeten. Om het succes van de proef te vergroten wordt eerst een pilotstudie uitgevoerd om de mate van tumorgroei van de tumorcellen te bepalen. De inzet van proefdieren is noodzakelijk, omdat de fysiologische omgeving in een levend organisme zeer bepalend is voor de mate van tumorgroeiremming en niet is op een andere wijze na te bootsen.

Titel studie: In vivo anti-proliferative effect of microRNAs on melanoma tumor models
DEC nummer: 2011.III.12.124

Remming van melanoma tumor groei met microRNAs

Achtergrond: MicroRNAs (miRNA) zijn korte stukjes RNA die de concentratie van eiwitten regelen in de cel. Onderzoek toont aan dat miRNAs een belangrijke rol spelen bij de vorming en groei van melanoma cellen. Door het testen van 1120 miRNAs zijn verschillende miRNAs gevonden die in de reageerbuis groei van melanomacellen remmen. Om er zeker van te zijn dat deze miRNAs ook in mensen zal werken, moeten deze miRNAs in een fysiologische omgeving voorzien van

groeifactoren, bloed toevoer en omringend weefsel worden getest. Dit kan alleen door middel van proefdierexperimenten. De miRNAs worden in hoge concentratie in de tumorcellen gebracht voor optimale effectiviteit en minder ongerief voor de dieren.

Doel/hypothese: Het doel van de proef is om aan te tonen dat miRNAs die de groei van tumorcellen in de reageerbuis goed remmen, ook tumorgroei remmen in een relevant levend organisme.

Opzet van onderzoek: Menselijke melanomacellen worden onder de huid van muizen ingespoten. Wanneer de tumoren 50-100 mm³ groot zijn, zullen de muizen meerdere malen per week, gedurende 2-3 weken worden behandeld met een miRNA formulering. De formulering is nodig om de opname van de miRNA in de tumor te verhogen. De tumorgroei zal drie keer per week worden gemeten en miRNAs welke de tumorgroei remmen zullen worden geselecteerd voor vervolgsperimenten die nodig zijn voor een klinische studie in mensen. De inzet van proefdieren is noodzakelijk, omdat de fysiologische omgeving in een levend organisme zeer bepalend is voor de mate van tumorgroei remming en niet is na te bootsen in een reageerbuis.

Universiteit Twente

Titel studie: Ectopic implantation of biomaterials, possibly combined with serum analysis, with and without cells in mice and rats

DEC nummer: 2011.III.12.132

Implantatie van stamcellen gecombineerd met biomaterialen in 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, gebruik makend van haar expertise in stamcelbiologie en materiaalkunde. In het algemeen zullen er humane cellen worden gekweekt op een biomateriaal (bijv hydroxyapatiet) en deze cel-biomateriaal constructen zullen worden getransplanteerd in bot- of kraakbeendefecten om zo het aangetaste weefsel te vervangen en de functie van het bot of kraakbeen optimaal te herstellen.

Doel/hypothese: Het doel van dit project is de in vivo validatie van nieuw ontwikkelde strategieën om bot- en kraakbeendefecten te genezen met behulp van een combinatie van biomaterialen en stamcellen.

Opzet 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. Het meest gebruikte model is subcutane implantatie bij (naakte) muizen. Daarnaast gebruiken de onderzoekers ook ratten mesenchymale stamcellen. Deze worden daartoe geïsoleerd uit femora van de ratten.

Titel studie: Onderhuidse implantatie in naakte muis van geïsoleerde kraakbeencellen geco-implanteerd met geïsoleerde MCS uit beenmerg, via een verkorte methode, gezaaid op een biomateriaal voor klinische toepassing
DEC nummer: 2011.III.06.060 (was 2007.III.09.115)

Achtergrond en het doel van deze studie: Onderdeel van Universiteit Twente is om nieuwe (cel-)therapieën voor de behandeling van kraakbeendefecten te ontwikkelen. Met de steeds hogere levensverwachting en verhoogde interesse in (zware)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 cel-technologie.

In deze pre-klinische studie willen de onderzoekers primaire kraakbeencellen, dus cellen die direct uit kraakbeenweefsel worden geïsoleerd, plaatsen in het kraakbeendefect van dezelfde patiënt waar in eerste instantie het kraakbeen is afgenomen. De cellen worden op een dragermateriaal gezaaid alvorens het in het 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 cell (co-culture), zoals bijvoorbeeld stamcellen (= meest primaire cel die zich tot zeer veel typ cell kan vormen) verkregen uit beenmerg. Het is namelijk bekend dat primaire kraakbeencellen beenmergcellen kunnen aansturen om kraakbeencel te worden. Om deze methode klinisch toepasbaar te kunnen maken is het noodzakelijk om de procedure van het isoleren van de primaire kraakbeencellen en de beenmergcellen dusdanig te verkorten dat alles in 1 operatie procedure uitvoerbaar is. Met deze studie willen de onderzoekers aantonen dat de cel combinatie kraakbeen kan vormen in het dragermateriaal en dat dit proces niet gehinderd wordt door de verkorte geoptimaliseerde procedure.

3

Overzicht

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 v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2007									
2007.I.01.001	positief voor wijziging	32	10 apr '10	1 mei '11	14 apr '10				1
2007.I.01.019/v1	positief voor wijziging	31	1 apr '10	1 apr '11	proefdier- deskundige				1
2007.I.01.019/v1	positief voor wijziging	31	1 apr '10	1 okt '11	13 apr '11				1
2007.I.01.019/v1	positief voor wijziging	31	1 apr '10	1 jul '12	proefdier- deskundige				1
2007.I.04.066	positief voor wijziging	32	1 nov '10	1 nov '11	9 feb '11				1
2007.I.04.066	positief voor wijziging	32	1 nov '10	1 feb '12	proefdier- deskundige				1
2007.I.06.090	positief voor wijziging	32	1 feb '10	1 jan '12	20 apr '11				1
2007.I.06.090	positief voor wijziging	32	1 apr '12	1 apr '12	proefdier- deskundige				1
2007.I.07.094	positief voor wijziging	37	1 mei '11	1 mei '12	18 mei '11				1
2007.I.07.094	positief voor wijziging	37	1 mei '11	1 nov '12	proefdier- deskundige				1
2007.I.10.113	positief voor wijziging	23	31 jan '11	1 mrt '11	proefdier- deskundige				1
2007.I.10.113	positief met opmerking	23	31 jan '12	1 mrt '12	9 februar 2011	37			1
2007.I.10.113	positief reeds gegeven	23	31 jan '12	1 mrt '12	9 mrt '11				1
2007.I.10.115/v1	continuering positief	29		1 okt '11	9 mrt '11	terugrappor- tage			1
2008									
2008.I.01.005	positief met opmerking	5	1 apr '12	1 apr '12	9 mrt '11	18			1
2008.I.01.006	positief met opmerking	5	1 feb '11	1 apr '12	9 mrt '11	18			1
2008.I.02.021	aangehouden	33	onbekend		9 feb '11	31		1	
2008.I.03.031	positief voor wijziging	3	1 aug '10	1 mei '11	13 apr '11				1
2008.I.03.031	positief voor wijziging	3	1 aug '10	1 aug '11	proefdierdes- kundige				

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2008.I.05.037	intentie pos, ambt. mog	32	1 jun '12		9 mrt '11	8, 17		1	
2008.I.05.037	positief	32	1 jun '12	1 mei '11	ambtelijke afhandeling				1
2008.I.11.071	positief voor wijziging	33	Onbekend	1 jun '11	proefdierdes- kundige				1
2008.I.11.071	positief voor wijziging	33	Onbekend	1 jun '11	proefdierdes- kundige				1
2009									
2009.I.01.004	positief voor wijziging	32	1 mei '10	1 nov '11	29 jun '11				1
2009.I.02.010	positief voor wijziging	32	1 mrt '12	1 mrt '12	proefdierdes- kundige				1
2009.I.03.017	positief	32	31 dec '11	1 feb '12	12 jan '11				1
2009.I.04.022	positief voor wijziging		1 jul '10	1 aug '12	proefdierdes- kundige				1
2009.I.05.026	positief voor wijziging	35	1 sep '12	1 sep '12	10 aug '11				1
2009.I.05.027	positief met opmerking	37	1 sep '12	1 sep '12	10 aug '11	16			1
2009.I.05.027	positief reeds geg. met opm.	37	1 sep '12	1 sep '12	14 sep '11				1
2009.I.05.031	positief voor wijziging	32	1 aug '09	1 mrt '12	proefdierdes- kundige				1
2009.I.05.031	positief voor wijziging	32	1 aug '09	1 mrt '12	proefdierdes- kundige				1
2009.I.05.031	positief voor wijziging	32	1 aug '09	1 mrt '12	proefdierdes- kundige				1
2009.I.05.033	positief voor wijziging	31	1 jul '10	1 jul '12	29 jun '11				1
2009.I.05.033	positief voor wijziging	31	1 jul '10	1 jul '12	proefdierdes- kundige				1
2009.I.06.045	positief voor wijziging	35	1 aug '10	1 apr '11	proefdierdes- kundige				1
2009.I.08.056	positief voor wijziging	32	1 jul '10	1 sep '11	9 mrt '11				1
2009.I.09.075	positief voor wijziging		1 okt '10	1 nov '11	proefdierdes- kundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2009.I.09.075	positief voor wijziging		1 okt '10	1 nov '11	proefdierdes- kundige				1
2009.I.09.075	positief voor wijziging		1 okt '10	1 nov '11	proefdierdes- kundige				1
2009.I.10.088	voorw. positief 32 voor C3 en C4	32	1 nov '10	1 jan '11	13 jan '10	37			1
2009.I.10.088	positief reeds gegeven	32	1 nov '10	1 jan '11	13 jan '10				1
2009.I.10.094	positief	32	1 mrt '12	1 apr '12	9 mrt '11				1
2009.I.11.095	positief voor wijziging	32	1 aug '10	1 sep '11	proefdierdes- kundige				1
2009.I.11.095	positief voor wijziging	32	1 aug '10	1 sep '11	proefdierdes- kundige				1
2009.I.12.106	cont. positief met vraag	5	31 dec '10	1 jan '13	9 mrt '11	terugrappor- tage, 31			1
2009.I.12.106	positief reeds gegeven	5	31 dec '10	1 jan '13	13 apr '11				1
2010									
2010.I.01.005	positief voor wijziging	32	1 feb '11	1 mrt '12	9 feb '11				1
2010.I.01.005	positief voor wijziging	32	1 feb '11	1 mrt '12	proefdierdes- kundige				1
2010.I.01.006	voorl. positief voor wijziging	32	31 dec '10	1 mei '11	proefdierdes- kundige				1
2010.I.01.006	positief voor wijziging	32	31 dec '10	1 mei '11	9 feburari 2011				1
2010.I.01.006	positief voor wijziging	32	31 dec '10	1 mei '11	proefdierdes- kundige				1
2010.I.01.006	positief voor wijziging	32	31 dec '10	1 mei '11	proefdierdes- kundige				1
2010.I.01.007	positief voor wijziging	29	1 jan '12	1 mei '11	proefdierdes- kundige				1
2010.I.01.007	intentie positief, ambt. mogelijk	29	1 jan '12	1 mei '11	9 feburari 2011	terugrappor- tage, 15, 41			
2010.I.01.007	positief met voorwaarde	29	1 jan '12	1 mei '12	ambtelijke afhandeling				1
2010.I.01.007	positief voor wijziging	29	1 jan '12	1 mei '12	proefdierdes- kundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2010.I.01.007	positief voor wijziging	29	1 jan '12	1 mei '12	9 mrt '11				1
2010.I.01.007	positief voor wijz. met opm.	29	1 jan '12	1 mei '12	13 apr '11				1
2010.I.01.014	positief met opmerkingen	32	15 jan '11	1 mrt '12	9 febrari 2011	31, 18			1
2010.I.01.014	positief reeds gegeven	32	15 jan '11	1 mrt '12	9 mrt '11				1
2010.I.01.015	positief voor wijziging	32	1 feb '11	1 feb '11	proefdierdes-kundige				1
2010.I.01.018	positief voor wijziging	32	1 feb '11	1 mei '11	proefdierdes-kundige				1
2010.I.01.018	positief voor wijziging	32	1 feb '11	1 aug '11	proefdierdes-kundige				1
2010.I.01.018	positief voor wijziging	32	1 feb '11	1 feb '12	proefdierdes-kundige				1
2010.I.01.018	positief voor wijziging	32	1 feb '11	1 feb '12	proefdierdes-kundige				1
2010.I.01.020	aangehouden	33	31 jan '12		12 jan '11	15, 31, 41, 18	1		
2010.I.01.020	positief	33	31 jan '12	1 mrt '11	9 feb '11				1
2010.I.02.024	positief met voorw. en opm.	29	1 apr '12	1 apr '12	9 mrt '11	41, 31, 18			1
2010.I.02.024	positief reeds gegeven	29	1 apr '12	1 apr '12	11 mei '11				1
2010.I.02.024	positief voor wijziging	29	1 apr '12	1 apr '12	proefdierdes-kundige				1
2010.I.02.024	positief voor wijziging	29	1 apr '12	1 apr '12	proefdierdes-kundige				1
2010.I.02.025	positief	35		1 jun '12	11 mei '11				1
2010.I.02.025	positief voor wijziging	35	1 jun '12	1 jun '12	29 jun '11				1
2010.I.02.025	positief voor wijziging	35	1 jun '12	1 jun '12	29 jun '11				1
2010.I.02.025	positief voor wijziging	35	1 jun '12	1 jun '12	proefdierdes-kundige				1
2010.I.02.025	positief voor wijziging	35	1 jun '12	1 jun '12	proefdierdes-kundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2010.I.02.025	positief voor wijziging	35	1 jun '12	1 jun '12	proefdierdes- kundige				1
2010.I.02.026	voorl. positief voor wijziging	1	1 dec '12	1 sep '11	proefdierdes- kundige				1
2010.I.02.026	positief voor wijziging	1	1 dec '12	1 sep '11	9 mrt '11				1
2010.I.02.026	positief voor wijziging	1	1 dec '12	1 apr '12	13 apr '11				1
2010.I.02.031	positief voor wijziging	32	1 mrt '12	1 mrt '12	9 mrt '11				1
2010.I.03.032	positief voor wijziging	35	1 apr '11	1 okt '11	13 apr '11				
2010.I.03.034	positief voor wijziging	32	1 jul '11	1 jul '11	proefdierdes- kundige				1
2010.I.03.036	positief voor wijziging	35	1 jul '11	1 jul '11	9 mrt '11				1
2010.I.03.036	positief voor wijziging	35	1 jul '11	1 okt '11	29 jun '11				1
2010.I.03.040	positief voor wijziging	32	1 apr '12	1 apr '12	9 mrt '11				1
2010.I.03.040	positief voor wijziging	32	1 apr '12	1 apr '12	proefdierdes- kundige				1
2010.I.03.041	positief voor wijziging	37	1 jul '11	1 jul '11	proefdierdes- kundige				1
2010.I.03.042	positief voor wijziging	33	15 mei '14	1 apr '12	9 feburari 2011				1
2010.I.03.042	positief voor wijziging	33	15 mei '14	1 apr '12	9 feburari 2011				1
2010.I.03.042	positief voor wijziging	33	15 mei '14	1 apr '12	9 feburari 2011				1
2010.I.03.048	positief met opmerking	35	31 jan '12	1 feb '12	12 jan '11	18			1
2010.I.04.049	positief voor wijziging	32		1 mei '11	proefdierdes- kundige				1
2010.I.04.049	positief voor wijziging	32		1 mei '11	proefdierdes- kundige				1
2010.I.04.049	positief voor wijziging	32		1 aug '11	proefdierdes- kundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2010.I.04.050	cont. positief met voorwaarde	29	1 mei '13	1 mei '13	12 jan '11	37			1
2010.I.04.057	positief voor wijziging	32	1 mei '12	1 mei '12	13 apr '11				1
2010.I.04.057	positief voor wijziging	32	1 mei '12	1 mei '12	14 sep '11				1
2010.I.04.057	positief voor wijziging	32	1 mei '12	1 mei '12	proefdierdeskundige				1
2010.I.04.058	positief	32	1 mei '12	1 mei '12	13 apr '11				1
2010.I.04.061	positief voor wijziging	5	1 mei '12	1 mei '12	14 sep '11				1
2010.I.06.073	positief voor wijziging	32		1 jul '12	proefdierdeskundige				1
2010.I.06.074	positief voor wijziging	37	1 feb '10	1 jul '11	proefdierdeskundige				1
2010.I.06.075	positief met opmerking	5	1 jun '10	1 jul '11	12 jan '11				1
2010.I.06.075	positief voor wijziging	5	1 jun '10	1 okt '11	proefdierdeskundige				1
2010.I.06.075	positief voor wijziging	5	1 jun '10	1 okt '11	proefdierdeskundige				1
2010.I.06.076	positief voor wijziging	31	1 jul '10	1 jul '11	proefdierdeskundige				1
2010.I.06.076	positief voor wijziging	31	1 jul '10	1 jul '11	proefdierdeskundige				1
2010.I.06.076	positief voor wijziging	31	1 jul '10	1 jul '12	29 jun '11				1
2010.I.06.078	positief voor wijziging	10	1 aug '10	1 aug '11	proefdierdeskundige				1
2010.I.06.079	positief voor wijziging	32	1 sep '09	1 aug '12	proefdierdeskundige				1
2010.I.06.080	positief voor wijziging	32	1 feb '12	1 feb '12	10 aug '11				1
2010.I.06.081	positief voor wijziging	32	1 jul '10	1 aug '12	proefdierdeskundige				1
2010.I.06.081	positief voor wijziging	32	1 jul '10	1 aug '12	proefdierdeskundige				1
2010.I.06.083	positief voor wijziging	32	1 jul '10	1 feb '12	proefdierdeskundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2010.I.06.087	positief voor wijziging	32	1 aug '11	1 aug '12	proefdierdes-kundige				1
2010.I.06.087	positief voor wijziging	32	1 aug '11	1 aug '12	proefdierdes-kundige				1
2010.I.06.088	positief voor wijziging	32	1 jul '11	1 feb '12	proefdierdes-kundige				1
2010.I.06.088	positief voor wijziging	32	1 jul '11	1 feb '12	proefdierdes-kundige				1
2010.I.06.090	positief	35	15 apr '12	1 mei '12	13 apr '11				1
2010.I.06.094	positief reeds geg. met opm.	37	1 jun '10	1 aug '11	13 apr '11	9			1
2010.I.08.098	positief voor wijziging	33	1 okt '12	1 okt '12	proefdierdes-kundige				1
2010.I.08.103	positief voor wijziging	37	1 mrt '12	C1: 1 maart 2012	proefdierdes-kundige				1
2010.I.08.103	positief voor C2	37	1 mrt '12	C2: 1 oktober 2012	14 sep '11				1
2010.I.09.106	positief voor wijziging	35	14 sep '11	1 jul '12	proefdierdes-kundige				1
2010.I.09.106	positief voor wijziging	35	14 sep '11	1 jul '12	proefdierdes-kundige				1
2010.I.09.107	positief voor wijziging	32	1 sep '11	1 okt '11	proefdierdes-kundige				1
2010.I.09.111	continuering vraag	37	10 sep '11	1 okt '11	12 jan '11	39			1
2010.I.09.111	positief reeds gegeven	37	10 sep '11	1 okt '11	9 februari 2011				1
2010.I.09.112	positief voor wijz. met voorw.	33	1 sep '11	1 sep '11	10 aug '11	18			1
2010.I.09.112	positief voor wijziging	33	1 sep '11	1 jan '12	proefdierdes-kundige				1
2010.I.09.112	positief voor wijziging	33	1 jul '12	1 jul '12	proefdierdes-kundige				1
2010.I.09.113	positief reeds gegeven	26	6 nov '10	1 okt '11	9 feb '11				1
2010.I.09.113	positief voor wijziging	26	6 nov '10	1 okt '11	proefdierdes-kundige				1
2010.I.09.114	positief voor wijziging	32	15 sep '11	1 okt '11	proefdierdes-kundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2010.I.09.114	positief voor wijziging	32	15 sep '11	1 okt '12	proefdierdes- kundige				1
2010.I.09.116	positief voor wijziging	35	15 sep '11	1 okt '11	proefdierdes- kundige				1
2010.I.09.117	positief voor wijziging	32	1 okt '11	1 nov '11	proefdierdes- kundige				1
2010.I.09.117	positief voor wijziging	32	1 okt '11	1 nov '11	proefdierdes- kundige				1
2010.I.09.118	intentie positief, ambt. mogelijk	33	1 sep '11		9 feb '11	3, 15, 18		1	
2010.I.09.118	positief	33	1 sep '11	1 apr '12	ambtelijke afhandeling				1
2010.I.09.118	positief voor wijziging	33	1 sep '11	1 apr '12	proefdierdes- kundige				1
2010.I.10.119	positief reeds gegeven	37	1 nov '11	1 nov '11	9 feburari 2011				1
2010.I.10.130	positief voor wijziging	37	1 nov '11	1 nov '12	proefdierdes- kundige				1
2010.I.10.220	continuering vraag	32	1 dec '12	1 nov '11	13 apr '11	15			1
2010.I.10.220	positief reeds gegeven	32	1 dec '12	1 nov '11	13 apr '11				1
2010.I.10.221	positief reeds gegeven	32	1 okt '11	1 nov '11	9 mrt '11				1
2010.I.10.223	positief voor wijziging	33	9 okt '11	1 dec '12	proefdierdes- kundige				1
2010.I.10.224	positief voor wijziging	32	1 mei '12	1 mei '12	proefdierdes- kundige				1
2010.I.10.224	positief voor wijziging	32	1 mei '12	1 mei '12	proefdierdes- kundige				1
2010.I.10.227	positief voor wijziging	32	1 nov '11	1 dec '11	proefdierdes- kundige				1
2010.I.10.227	positief voor wijziging	32	1 nov '11	1 dec '11	proefdierdes- kundige				1
2010.I.10.227	positief voor wijziging	32	1 nov '11	1 dec '11	proefdierdes- kundige				1
2010.I.10.227	voorl. positief voor wijziging	32	1 nov '11	1 dec '11	ambtelijke afhandeling				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2010.I.10.227	positief voor wijziging	32	1 nov '11	1 dec '11	8 jun '11				1
2010.I.10.227	positief voor wijziging	32	1 nov '11	1 dec '11	proefdierdes- kundige				1
2010.I.10.231	positief voor wijziging	32	1 dec '12	1 nov '11	proefdierdes- kundige				1
2010.I.10.231	positief voor wijziging	32	1 dec '12	1 nov '11	proefdierdes- kundige				1
2010.I.10.231	positief voor wijziging	32	1 dec '12	1 mei '12	proefdierdes- kundige				1
2010.I.10.232	positief voor wijziging	5	1 nov '11	1 nov '11	proefdierdes- kundige				1
2010.I.10.232	positief voor wijziging	5	1 nov '11	1 nov '11	proefdierdes- kundige				1
2010.I.10.232	positief voor wijziging	5	1 nov '11	1 nov '11	proefdierdes- kundige				1
2010.I.10.232	positief voor wijziging	5	1 nov '11	1 nov '11	proefdierdes- kundige				1
2010.I.10.232	positief voor C3 met opm.	5	1 nov '11	1 aug '12	29 jun '11	41, 33, 37, 4			1
2010.I.10.232	positief reeds geg. voor C3	5	1 nov '11	1 aug '12	9 nov '11				1
2010.I.10.232	positief voor wijziging	5	1 nov '11	1 aug '12	proefdierdes- kundige				1
2010.I.10.233	positief voor wijziging	32	1 nov '14	1 nov '12	proefdierdes- kundige				1
2010.I.11.237	positief voor wijziging	32	1 dec '11	1 jun '12	9 nov '11				
2010.I.11.239	positief voor wijziging	32	1 dec '11	1 dec '12	proefdierdes- kundige				1
2010.I.11.240	positief voor wijziging	32	1 dec '11		proefdierdes- kundige				1
2010.I.11.241	positief voor wijziging	32	22 nov '11	1 dec '11	1 dec '10				1
2010.I.11.241	positief voor wijziging	32	22 nov '11	1 dec '12	proefdierdes- kundige				1
2010.I.11.242	positief voor wijziging	32	15 nov '11	1 dec '11	9 feburari 2011				1
2010.I.11.242	positief voor wijziging	32	15 nov '11	1 dec '11	9 feburari 2011				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2010.I.11.242	positief voor wijziging	32	15 nov '11	1 jun '12	12 okt '11				1
2010.I.11.242	positief voor wijziging	32	15 nov '11	1 jun '12	proefdierdes-kundige				1
2010.I.11.243	positief voor wijziging	32	1 feb '11	1 mrt '12	proedierdes-kundige				1
2010.I.11.243	positief voor wijziging	32	1 feb '11	1 mrt '12	proedierdes-kundige				1
2010.I.11.244	positief voor wijziging	32	20 nov '11	1 dec '11	proefdierdes-kundige				1
2010.I.11.244	positief voor wijziging	32	20 nov '11	1 dec '11	proefdierdes-kundige				1
2010.I.11.245	positief voor wijziging	32	1 dec '11	1 dec '11	proefdierdes-kundige				1
2010.I.11.245	positief voor wijziging	32	1 dec '11	1 dec '11	proefdierdes-kundige				1
2010.I.11.245	positief voor wijziging	32	1 dec '11	1 dec '11	proefdierdes-kundige				1
2010.I.11.245	positief voor wijziging	32	1 dec '11	1 dec '12	proefdierdes-kundige				1
2010.I.11.246	positief voor wijziging	37	1 dec '11	1 dec '11	11 mei '11				1
2010.I.11.250	positief voor C2,C3 en C4	3	1 dec '11	1 dec '11	9 feb '11				1
2010.I.11.250	positief voor wijziging	3	1 dec '11	1 dec '11	proefdierdes-kundige				1
2010.I.11.250	int. pos. voor wijz., ambt. mogelijk	3	1 dec '11	1 dec '11	12 okt '11	31, 33			
2010.I.11.250	positief voor wijziging	3	1 dec '11	1 nov '12	ambtelijke afhandeling				1
2010.I.11.250	positief voor wijziging	3	1 dec '11	1 nov '12	proefdierdes-kundige				1
2010.I.12.256	positief reeds gegeven	37	1 dec '11	1 jan '12	14 sep '11				1
2010.I.12.257	positief reeds gegeven	37	1 mei '11	1 jan '12	9 febrari 2011				1
2010.I.12.259	positief reeds gegeven	32	1 jan '12	1 jan '12	9 febrari 2011				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2010.I.12.259	positief voor wijziging	32	1 jan '12	1 jan '12	proefdierdes- kundige				1
2010.I.12.259	positief voor wijziging	32	1 jan '12	1 jan '12	proefdierdes- kundige				1
2010.I.12.262	positief voor wijziging	32	1 jan '12	1 jan '12	proefdierdes- kundige				1
2011									
2011.I.01.001	positief met opmerkingen	27	eind 2011	1 feb '12	12 jan '11	41			1
2011.I.01.002	positief	32	31 jan '12	1 feb '12	12 jan '11				1
2011.I.01.003	positief	36	1 feb '12	1 feb '12	12 jan '11				1
2011.I.01.003	positief voor wijziging	36	1 feb '12	1 feb '12	proefdierdes- kundige				1
2011.I.01.004	positief met opmerkingen	32	17 jan '12	1 feb '12	12 jan '11	31, 18			1
2011.I.01.005	positief	32	1 feb '12	1 feb '12	12 jan '11				1
2011.I.01.005	positief voor wijziging	32	1 feb '12	1 feb '12	proefdierdes- kundige				1
2011.I.01.005	voorl. positief voor wijziging	32	1 feb '12	1 feb '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.I.01.005	positief voor wijziging	32	1 feb '12	1 feb '12	13 apr '11				1
2011.I.01.005	positief voor wijziging	32	1 feb '13	1 feb '13	proefdierdes- kundige				1
2011.I.01.006	positief	37	1 feb '12	1 feb '12	12 jan '11				1
2011.I.01.006	positief voor wijziging	37	1 feb '12	1 feb '12	proefdierdes- kundige				1
2011.I.01.007	positief met opmerkingen	32	1 jan '12	1 feb '12	12 jan '11	31, 41			1
2011.I.01.007	positief reeds gegeven	32	1 jan '12	1 feb '12	9 feburari 2011				1
2011.I.01.007	positief voor wijziging	32	1 jan '12	1 feb '12	proefdierdes- kundige				1
2011.I.01.007	positief voor wijziging	32	1 jan '12	1 feb '12	proefdierdes- kundige				1
2011.I.01.007	positief voor wijziging	32	1 jan '12	1 feb '12	proefdierdes- kundige				1
2011.I.01.007	positief voor wijziging	32	1 jan '12	1 feb '12	proefdierdes- kundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.I.01.007	positief voor wijziging	32	1 jan '12	1 feb '12	proefdiertes-kundige				1
2011.I.01.008	intentie positief, ambt. mogelijk	32	14 jan '11		12 jan '11	39, 15, 31, 33, 17		1	
2011.I.01.008	positief	32	14 jan '11	1 feb '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.I.01.009	positief advies met vraag en voorw.	31	1 jul '11	1 feb '12	12 jan '11	3, 15, 37			1
2011.I.01.009	positief voor wijziging	31	1 jul '11	1 feb '12	14 sep '11				1
2011.I.01.010	positief met opmerking	32	31 dec '11	1 feb '12	12 jan '11	14			1
2011.I.01.010	positief reeds gegeven	32	31 dec '11	1 feb '12	9 feburari 2011				1
2011.I.01.010	positief voor wijziging	32	31 dec '11	1 feb '12	proefdiertes-kundige				1
2011.I.01.010	positief voor wijziging	32	31 dec '11	1 dec '12	proefdiertes-kundige				1
2011.I.01.011	positief	nb	1 dec '11	1 feb '12	12 jan '11				1
2011.I.01.012	positief met vraag en opm.	32	1 feb '11	1 feb '12	12 jan '11	18, 33, 14, 41			1
2011.I.01.012	positief reeds gegeven	32	1 feb '11	1 feb '12	13 apr '11				1
2011.I.01.012	aangeh. voor wijz., ambt. mogelijk	32	1 feb '11	1 feb '12	30 nov '11	15, 7, 41		1	
2011.I.01.013	positief met vragen	35	31 dec '11	1 feb '12	12 jan '11	41, 18, 17			1
2011.I.01.013	positief reeds gegeven	35	31 dec '11	1 feb '12	12 jan '11				1
2011.I.01.014	positief met opmerking	32	1 dec '11	1 feb '12	12 jan '11	33			1
2011.I.01.015	positief	37	1 jan '12	1 feb '12	1 dec '11				1
2011.I.01.016	intentie positief, ambt. mogelijk	37	12 jan '12		14 jan '11	31		1	
2011.I.01.016	positief met opmerking	37	12 jan '12	1 feb '12	ambtelijke afhandeling				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.I.02.017	positief met opmerking	32	1 feb '12	1 mrt '12	9 feb '11	33			1
2011.I.02.017	positief voor wijziging	32	1 feb '12	1 mrt '12	proefdierdes- kundige				1
2011.I.02.017	positief voor wijziging	32	1 feb '12	1 mrt '12	proefdierdes- kundige				1
2011.I.02.017	positief voor wijziging	32	1 feb '12	1 mrt '13	proefdierdes- kundige				1
2011.I.02.018	positief met vragen en opm.	35	31 mrt '11	1 mrt '12	9 feb '11	37, 3, 15			1
2011.I.02.018	positief reeds gegeven	35	31 mrt '11	1 mrt '12	9 mrt '11				1
2011.I.02.018	positief voor wijziging	35	31 mrt '11	1 mrt '12	proefdierdes- kundige				1
2011.I.02.019	voorw. positief adv. met vr. en opm.	32	1 mrt '12	1 mrt '12	9 feb '11	9, 14			1
2011.I.02.019	positief reeds gegeven	32	1 mrt '12	1 mrt '12	9 feb '11				1
2011.I.02.019	positief voor wijziging	32	1 mrt '12	1 mrt '12	proefdierdes- kundige				1
2011.I.02.019	positief voor wijziging	32	1 mrt '12	1 mrt '12	8 jun '11				1
2011.I.02.020	aangehouden	32	1 mei '14		9 feb '11	9, 31, 14		1	
2011.I.02.020	positief met voorwaarde	32	1 mei '14	1 apr '12	9 mrt '11	38			1
2011.I.02.021	positief met vragen	35	14 feb '12	1 mrt '12	9 feb '11	15, 28			1
2011.I.02.021	positief reeds gegeven	35	14 feb '12	1 mrt '12	proefdierdes- kundige				1
2011.I.02.022	intentie positief, ambt. mogelijk	32	1 dec '11		9 feb '11	14, 39, 15		1	
2011.I.02.022	aanvraag in- trokken, geen advies	32	1 dec '11		9 feb '11		1		
2011.I.02.023	positief met opmerking	32	3 dec '13	1 mrt '12	9 feb '11	37			1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.I.02.024	intentie positief, ambt. mogelijk	33	1 jan '12		9 feb '11	8, 15, 18		1	
2011.I.02.024	positief met opmerking	33	1 jan '12	1 apr '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.I.03.025	intentie positief, ambt. mogelijk	29	20 jun '11		9 mrt '11	7, 37, 16, 15		1	
2011.I.03.025	positief	29	20 jun '11	1 apr '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.I.03.025	positief reeds geg. met opm.	29	20 jun '11	1 apr '12	11 mei '11	31			1
2011.I.03.026	positief met opmerkingen	32	1 apr '12	1 apr '12	9 mrt '11	8, 14			1
2011.I.03.026	positief reeds gegeven	32	1 apr '12	1 apr '12	13 apr '11				1
2011.I.03.027	positief met vraag en opm.	33	onbekend	1 apr '12	9 mrt '11	39, 3, 14, 15			1
2011.I.03.027	continuering vraag	33	onbekend	1 apr '12	13 apr '11	39			1
2011.I.03.027	positief reeds gegeven	33	onbekend	1 apr '12	8 jun '11				1
2011.I.03.027	aangeh. voor wiz., ambt. mogelijk	33	onbekend	1 apr '12	29 jun '11			1	
2011.I.03.027	aangehouden	33	onbekend		10 aug '11	41, 7		1	
2011.I.03.027	intentie positief, ambt. mogelijk	33	onbekend		14 sep '11	7		1	
2011.I.03.027	positief	33	onbekend	1 nov '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.I.03.028	positief met opmerkingen	32	15 mrt '12	1 apr '12	9 mrt '11	39, 33			1
2011.I.03.028	positief reeds gegeven	32	15 mrt '12	1 apr '12	13 apr '11				1
2011.I.03.028	positief voor wijziging	32	15 mrt '12	1 apr '12	proefdierdes- kundige				1
2011.I.03.028	positief voor wijziging	32	15 mrt '12	1 apr '12	proefdierdes- kundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.I.03.028	positief voor wijziging	32	15 mrt '12	1 apr '12	proefdierdes- kundige				1
2011.I.03.029	intentie positief, ambt. mogelijk	32	1 mrt '12		9 mrt '11	31, 14		1	
2011.I.03.029	positief	32	1 mrt '12	1 apr '12	9 mrt '11				1
2011.I.03.029	positief voor wijziging	32	1 mrt '12	1 apr '12	proefdierdes- kundige				1
2011.I.03.030	positief met vraag en opm.	35	1 mei '12	1 apr '12	9 mrt '11	14, 33			1
2011.I.03.030	positief reeds gegeven	35	1 mei '12	1 apr '12	13 apr '11				1
2011.I.03.030	positief voor wijziging	35	1 mei '12	1 apr '12	proefdierdes- kundige				1
2011.I.03.031	intentie positief, ambt. mogelijk	32	31 mrt '12		9 mrt '11	39, 31, 15		1	
2011.I.03.031	positief	32	31 mrt '12	1 apr '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.I.03.031	positief voor wijziging	32	31 mrt '12	1 apr '12	proefdierdes- kundige				1
2011.I.03.032	positief met opmerkingen	32	1 apr '12	1 apr '12	9 mrt '11	39, 20, 14			1
2011.I.03.032	positief reeds gegeven	32	1 apr '12	1 apr '12	11 mei '11				1
2011.I.03.033	positief met opmerkingen	32	1 apr '12	1 apr '12	9 mrt '11	18			1
2011.I.03.034	positief	37	13 mrt '12	1 apr '12	9 mrt '11				1
2011.I.03.035	intentie positief, ambt. mogelijk	11	1 apr '12		9 mrt '11	14, 30		1	
2011.I.03.036	positief met vragen en opm.	37	31 mrt '12	1 apr '12	9 mrt '11	7, 14			1
2011.I.03.036	positief reeds geg. met opm.	37	31 mrt '12	1 apr '12	13 apr '11				1
2011.I.03.036	positief voor wijziging	37	31 mrt '12	1 apr '12	proefdierdes- kundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.I.03.037	intentie positief, ambt. mogelijk	33	1 mrt '13		9 mrt '11	7, 8, 31, 14		1	
2011.I.03.037	cont. intentie pos., ambt. mogelijk	33	1 mrt '13		ambtelijk	31		1	
2011.I.03.037	positief met opmerking	33	1 mrt '13	1 jun '11	ambtelijke afhandeling				1
2011.I.03.037	positief voor wiz. met voorw.	33	1 mrt '13	1 jun '11	10 aug '11	18			1
2011.I.04.038	positief	10	najaar 2011	1 mei '12	13 apr '11				1
2011.I.04.038	positief voor wijziging	10	najaar 2011	1 mei '12	proefdierdes- kundige				1
2011.I.04.039	intentie positief, ambt. mogelijk	37	1 apr '12		9 mrt '11	7, 41		1	
2011.I.04.039	positief met opm. en voorw.	37	1 apr '12	1 apr '12	ambtelijke afhandeling	15, 18			1
2011.I.04.039	positief reeds gegeven	37	1 apr '12	1 apr '12	13 apr '11				1
2011.I.04.039	positief voor wijziging	37	1 apr '12	1 apr '12	proefdierdes- kundige				1
2011.I.04.040	positief met opmerking	35	30 apr '12	1 mei '11	13 apr '11	37			1
2011.I.04.041	aangehouden	37	1 jun '12		13 apr '11	9, 14, 15, 19		1	
2011.I.04.041	cont. aanhou- den, uitnod. gesprek	37	1 jun '12		11 mei '11	14		1	
2011.I.04.041	positief advies	37	1 jun '12	1 jun '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.I.04.041	positief voor wijziging	37	1 jun '12	1 jun '12	proefdierdes- kundige				1
2011.I.04.041	positief voor terugrap en wiz.	37	1 jun '12	1 jun '12	12 okt '11				1
2011.I.04.041	positief voor wijziging	37	1 jun '12	1 jun '12	proefdierdes- kundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.I.04.042	intentie positief, ambt. mogelijk	32	1 apr '12		13 apr '11	39, 14, 17, 15, 18		1	
2011.I.04.042	cont. intentie pos., ambt. mogelijk	32	1 apr '12		13 apr '11	15		1	
2011.I.04.043	voorw. positief met vragen	33	1 sep '14	1 mei '12	13 apr '11	9, 39, 16			1
2011.I.04.043	positief reeds gegeven	33	1 sep '14	1 mei '12	29 jun '11				
2011.I.04.044	positief met opmerking	32	1 apr '12	1 mei '12	13 apr '11	39			1
2011.I.04.044	positief reeds gegeven	32	1 apr '12	1 mei '12	13 apr '11				1
2011.I.04.044	positief voor wijziging	32	1 apr '12	1 mei '12	proefdierdes- kundige				1
2011.I.04.045	aangehou- den, uitnod. gesprek	33	30 mrt '12		13 apr '11	9, 19, 31		1	
2011.I.04.045	positief met opmerking	33	30 mrt '12	1 jun '12	11 mei '11	37			1
2011.I.04.046	aangehouden		1 dec '11		13 apr '11	8, 7, 15		1	
2011.I.04.046	positief met opmerking		1 dec '11	1 jun '12	11 mei '11	37			1
2011.I.04.046	positief voor wijziging		1 dec '11	1 jun '12	11 mei '11				1
2011.I.04.047	positief	32	1 mei '12	1 mei '12	13 apr '11				1
2011.I.04.048	positief met vragen	32	1 mei '12	1 mei '12	13 apr '11	15			1
2011.I.04.048	positief reeds gegeven	32	1 mei '12	1 mei '12	18 mei '11				1
2011.I.05.049	positief met vragen en opm.	32	1 jun '12	1 jun '12	11 mei '11	39, 40, 14, 37			1
2011.I.05.049	positief reeds gegeven	32	1 jun '12	1 jun '12	10 aug '11				1
2011.I.05.050	positief met opmerking	35	15 mei '12	1 jun '12	11 mei '11	39			1
2011.I.05.050	positief reeds gegeven	35	15 mei '12	1 jun '12	11 mei '11				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.I.05.051	positief met vragen	32	31 mei '12	1 jun '12	11 mei '11	9, 30, 18, 14			1
2011.I.05.051	positief reeds gegeven	32	31 mei '12	1 jun '12	10 aug '11				1
2011.I.05.051	positief voor wijziging	32	31 mei '12	1 jun '12	proefdierdes- kundige				1
2011.I.05.051	positief voor wijziging	32	31 mei '12	1 jun '12	proefdierdes- kundige				1
2011.I.05.052	intentie positief, ambt. mogelijk	32	1 jul '11		11 mei '11	7, 15		1	
2011.I.05.052	positief	32	1 jul '11	1 jun '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.I.05.053	positief met vragen	35	4 jul '05	1 jun '12	11 mei '11	8, 30, 14			1
2011.I.05.053	positief reeds gegeven	35	4 jul '05	1 jun '12	10 aug '11				1
2011.I.05.053	positief voor wijziging	35	4 jul '05	1 jun '12	proefdierdes- kundige				1
2011.I.05.053	positief voor wijziging	35	4 jul '05	1 jun '12	10 aug '11				1
2011.I.05.053	positief voor wijziging	35	4 jul '05	1 jun '12	proefdierdes- kundige				1
2011.I.05.054	positief	32	1 jul '11	1 jun '12	emailronde kamer I				1
2011.I.06.055	positief met opmerkingen	13	1 mei '11	1 jul '12	8 jun '11	39, 15			1
2011.I.06.055	positief reeds gegeven	13	1 mei '11	1 jul '12	14 sep '11				1
2011.I.06.056	intentie positief, ambt. mogelijk	37	1 jul '12		8 jun '11	9, 39, 31, 33, 18, 17		1	
2011.I.06.057	positief met opmerkingen	35	15 aug '10	1 jul '12	8 jun '11	38, 33			1
2011.I.06.057	positief reeds gegeven	35	15 aug '10	1 jul '12	8 jun '11				1
2011.I.06.058	intentie positief, ambt. mogelijk	32	1 jul '12		8 jun '11	31, 15, 37		1	

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.I.06.058	positief	32	1 jul '12	1 jul '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.I.06.058	positief voor wijziging	32	1 jul '12	1 jul '12	proefdierdes- kundige				1
2011.I.06.058	voorl. positief voor wijziging	32	1 jul '12	1 jul '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.I.06.058	positief voor wijziging	32	1 jul '12	1 jul '12	12 okt '11				1
2011.I.06.059	aangehouden	37	31 jul '11		8 jun '11	8, 9, 19, 15, 18		1	
2011.I.06.059	positief voor pilotstudie	37	31 jul '11	1 aug '12	8 jun '11				1
2011.I.06.060	intentie positief, ambt. mogelijk	32	15 jul '12		8 jun '11	31, 33, 15, 18		1	
2011.I.06.060	positief	32	15 jul '12	1 okt '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.I.06.061	vervallen								
2011.I.06.062	positief met opmerking	32	1 jul '12	1 aug '12	29 jun '11	15			1
2011.I.06.062	positief reeds gegeven	32	1 jul '12	1 aug '12	29 jun '11				1
2011.I.06.063	positief met opmerking	35	1 aug '12	1 aug '12	29 jun '11	39			1
2011.I.06.064	positief met opmerkingen	32	1 jul '12	1 aug '12	29 jun '11	41			1
2011.I.06.064	positief reeds gegeven	32	1 jul '12	1 aug '12	10 aug '11				1
2011.I.06.064	positief voor wijziging	32	1 jul '12	1 aug '12	proefdierdes- kundige				1
2011.I.06.064	positief voor wijziging	32	1 jul '12	1 aug '12	proefdierdes- kundige				1
2011.I.06.065	positief met vraag en opm.	37	1 jul '12	1 aug '12	29 jun '11	42, 33, 38, 18			1
2011.I.06.065	positief reeds geg. met opm.	37	1 jul '12	1 aug '12	10 aug '11	33			1
2011.I.06.066	positief met opmerking	32	1 jul '11	1 aug '12	29 jun '11	33			1
2011.I.06.066	positief reeds gegeven	32	1 jul '11	1 aug '12	29 jun '11				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.I.06.067	positief met voorwaarde	32	1 jul '12	1 aug '12	29 jun '11	15, 37			1
2011.I.06.067	positief reeds gegeven	32	1 jul '12	1 aug '12	29 jun '11				1
2011.I.06.068	intentie positief, ambt. mogelijk	33	6 jul '05		29 jun '11	39, 9, 31, 33		1	
2011.I.06.068	positief	33	6 jul '05	1 aug '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.I.06.069	positief	31	1 aug '12	1 aug '12	29 jun '11				1
2011.I.06.070	aangehouden	37			29 jun '11	7, 9		1	
2011.I.06.070	positief	37		1 okt '11	14 sep '11				1
2011.I.08.071	vervallen								
2011.I.08.072	aagehouden	32			10 aug '11	19, 15, 33		1	
2011.I.08.072	positief voor pilotstudie	32		1 okt '12	14 sep '11				1
2011.I.08.073	positief met vraag en opm.	32		1 mrt '12	10 aug '11	33, 9			1
2011.I.08.073	positief voor wijziging	32		1 mrt '12	proefdierdes- kundige				1
2011.I.08.074	positief met vraag			1 sep '12	10 aug '11	28, 31			1
2011.I.08.075	positief	37	1 sep '12	1/312	10 aug '11				1
2011.I.08.076	positief met vraag en opm.	32	1 sep '12	1 sep '12	10 aug '11	41, 15			1
2011.I.08.076	positief reeds gegeven	32	1 sep '12	1 sep '12	12 okt '11				1
2011.I.08.077	positief met vraag en opm.	32	31 aug '12	1 sep '12	10 aug '11	28, 18			1
2011.I.08.078	positief met voorwaarde	32	1 sep '14	1 sep '14	10 aug '11	37			1
2011.I.08.079	positief met vraag en voorw.	37	1 jan '13	1 sep '12	10 aug '11	15, 10, 18, 4, 37			1
2011.I.08.079	positief reeds gegeven	37	1 jan '13	1 sep '12	12 okt '11				1
2011.I.08.080	positief	37	30 aug '12	1 sep '12	10 aug '11				1
2011.I.08.081	positief met opmerking	37	31 dec '11	1 sep '12	10 aug '11	18			1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.I.08.081	positief reeds gegeven	37	31 dec '11	1 sep '12	14 sep '11				1
2011.I.08.082	aangehouden	33	1 okt '12		10 aug '11	9, 15		1	
2011.I.08.082	positief	33	1 okt '12	1 nov '12	12 okt '11				1
2011.I.09.083	positief	37	1 feb '12	1 okt '12	14 sep '11				1
2011.I.09.084	intentie positief, ambt. mogelijk	33	1 dec '13		14 sep '11	10, 33, 15, 14		1	
2011.I.09.084	positief	33	1 dec '13	1 okt '11	ambtelijke afhandeling				1
2011.I.09.085	vervallen								
2011.I.09.086	aangehouden	33	1 dec '13		14 sep '11	28, 31		1	
2011.I.09.087	intentie positief, ambt. mogelijk	32	1 sep '12		14 sep '11	31, 39			1
2011.I.09.087	positief	32	1 sep '12	1 okt '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.I.09.088	intentie positief, ambt. mogelijk	32	1 okt '14		14 sep '11	39, 31		1	
2011.I.09.089	positief met opmerkingen	32	1 nov '12	1 okt '12	14 sep '11	7, 15			1
2011.I.09.089	positief reeds gegeven	32	1 nov '12	1 okt '12	12 okt '11				1
2011.I.09.090	aangehouden	32	15 sep '12		14 sep '11	14, 15		1	
2011.I.09.090	positief	32	15 sep '12	1 nov '12	12 okt '11				1
2011.I.09.091	positief	32	1 okt '12	1 okt '12	14 sep '11				1
2011.I.09.092	intentie positief, ambt. mogelijk	32	1 okt '12		14 sep '11	7, 33		1	
2011.I.09.092	positief	32	1 okt '12	1 okt '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.I.10.093	positief met opmerking en vraag	37	1 nov '12	1 nov '12	12 okt '11	14, 31			1
2011.I.10.094	positief	25	1 jan '13	1 nov '12	12 okt '11				1
2011.I.10.095	positief met vraag en opm.	32	1 nov '12	1 nov '12	12 okt '11	33, 39			1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.I.10.095	positief reeds gegeven	32	1 nov '12	1 nov '12	30 nov '11				1
2011.I.10.096	positief met opmerking	29	16 dec '11	1 nov '14	12 okt '11	37			1
2011.I.10.097	positief met opmerkingen	6	1 nov '12	1 nov '12	12 okt '11	38, 15			1
2011.I.10.097	positief reeds gegeven	6	1 nov '12	1 nov '12	9 nov '11				1
2011.I.10.098	positief met opmerking	33	31 dec '12	1 nov '12	12 okt '11	10			1
2011.I.10.099	positief	35	7 nov '12	1 nov '12	12 okt '11				1
2011.I.10.100	positief met opmerkingen	3	1 okt '12	1 nov '12	12 okt '11	31, 39, 15			1
2011.I.10.100	continuering vraag	3	1 okt '12	1 nov '12	30 nov '11	31, 16			1
2011.I.11.101	positief met opmerking	32	1 nov '12	1 dec '12	9 nov '11	38			1
2011.I.11.102	intentie positief, ambt. mogelijk	32	28 dec '12		9 nov '11	15, 31, 14, 16		1	
2011.I.11.102	positief	32	28 dec '12	1 dec '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.I.11.103	aangehouden	32	29 nov '12		9 nov '11	39, 10, 14, 27		1	
2011.I.11.103	positief	32	29 nov '12	1 jan '13	30 nov '11				1
2011.I.11.104	intentie positief, ambt. mogelijk	32	1 dec '12		9 nov '11	14, 27, 15		1	
2011.I.11.104	positief met opmerking	32	1 dec '12	1 jan '13	ambtelijke afhandeling	37			1
2011.I.11.105	positief	35	1 nov '12	1 dec '12	9 nov '11				1
2011.I.11.106	aangehouden	37	1 dec '12		9 nov '11	39, 14, 15		1	
2011.I.11.106	positief met opmerkingen	37	1 dec '12	1 jan '13	30 nov '11	37			1
2011.I.11.107	positief	3	15 mrt '12	1 dec '12	9 nov '11				1
2011.I.11.108	positief	32	31 okt '12	1 dec '12	9 nov '11				1
2011.I.11.109	positief met opmerkingen	37	1 dec '12	1 dec '12	9 nov '11	14, 37			1
2011.I.11.110	aangehouden	32	1 nov '12		9 nov '11	15, 14, 27		1	

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.I.11.110	positief	32	1 nov '12	1 jan '13	30 nov '11				1
2011.I.11.111	positief met opmerking	32	1 nov '12	1 dec '12	9 nov '11	41			1
2011.I.11.111	positief voor wijziging	32	1 nov '12	1 dec '12	proefdierdes- kundige				1
2011.I.11.112	intentie positief, ambt. mogelijk	32	1 sep '12		9 nov '11	40, 14, 15		1	
2011.I.12.113	positief met vragen	37	31 dec '12	1 jan '13	30 nov '11	39, 15			1
2011.I.12.114	intentie positief, ambt. mogelijk	23	31 dec '12		30 nov '11	14, 31, 30		1	
2011.I.12.114	positief	23	31 dec '12	1 jan '13	ambtelijke afhandeling				1
2011.I.12.115	intentie positief, ambt. mogelijk	35	30 nov '12		30 nov '11	31, 30, 38, 15, 14		1	
2011.I.12.115	positief met opmerking	35	30 nov '12	1 jan '13	ambtelijke afhandeling				1
2011.I.12.115	positief voor wijziging	35	30 nov '12	1 jan '13	proefdierdes- kundige				1
2011.I.12.116	positief met opmerking	32	18 dec '12	1 jan '13	30 nov '11	18			1
2011.I.12.116	positief reeds gegeven	32	18 dec '12	1 jan '13	ambtelijke afhandeling				1
2011.I.12.117	overname ad- vies UvA-DEC	37	1 okt '15	1 jan '13	ambtelijke afhandeling				

Overzicht

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 v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2007									
2007.II.01.029	positief voor wijziging	33		1 feb '12	16 mrt '11				1
2007.II.02.046	positief met opmerkingen	37		1 mrt '12	16 feb '11	39, 41			1
2007.II.02.046	aanvraag ingetrokken	37		1 mrt '12	per email		1		
2007.II.02.048	positief voor wijziging	37	1 nov '10	1 jul '11	proefdier-deskundige				1
2007.II.02.048	positief voor wijziging	37	1 nov '10	1 okt '11	proefdier-deskundige				1
2007.II.02.048	positief voor wijziging	37	1 nov '10	1 jan '12	proefdier-deskundige				1
2007.II.02.051/v1	positief voor wijziging	31	1 jun '10	1 aug '11	proefdier-deskundige				1
2007.II.02.051/v1	positief voor wijziging	31	1 jun '10	1 aug '11	proefdier-deskundige				1
2007.II.02.051/v2	aangehouden, ambt. mogelijk	31	1 jun '10		15 jun '11	26, 3		1	
2007.II.02.051/v2	positief	31	1 jun '10	1 jul '12	ambtelijke afhandeling				1
2007.II.03.078	positief voor wijziging	1	1 jul '10	1 jul '11	proefdier-deskundige				1
2007.II.03.078	positief voor wijziging	1	1 jul '10	1 jul '11	proefdier-deskundige				1
2007.II.03.086	positief voor wijziging	37	1 apr '10	1 mrt '11	proefdier-deskundige				1
2007.II.03.086	positief voor wijziging	37	1 apr '10	1 mrt '12	16 feb '11				1
2007.II.03.086/v3	positief voor wijziging	37	1 apr '10	1 okt '11	19 jan '11				1
2007.II.03.095/v3	positief voor wijziging	29	doorlopend	1 dec '11	proefdier-deskundige				1
2007.II.03.095/v3	positief voor wijziging	29	doorlopend	1 dec '11	proefdier-deskundige				1
2007.II.03.107	positief voor wijziging	31	1 jul '03	1 sep '11	proefdier-deskundige				1
2007.II.03.107	positief voor wijziging	31	1 jul '03	1 sep '12	proefdier-deskundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2007.II.04.118	positief met opmerkingen	3	doorlo- pend	1 jul '12	15 jun '11	27, 39			1
2007.II.05.131/v6	positief voor wijziging	37	1 mei '11	1 mei '11	proefdier- deskundige				1
2007.II.06.152	positief		1 apr '12	1 apr '12	16 mrt '11				1
2007.II.08.169	intentie pos., ambt. mogelijk	31	15 aug '12		20 apr '11	31		1	
2007.II.08.169	cont. Intentie positief, ambt. mogelijk	31	15 aug '12		20 apr '11	31, 14		1	
2007.II.08.169	positief	31	15 aug '12	1 jun '12	ambtelijke afhandeling				1
2007.II.08.186	positief voor wijziging	33		1 apr '11	proefdier- deskundige				1
2007.II.10.206	positief voor wijziging	31	1 okt '12	1 okt '12	proefdier- deskundige				1
2007.II.10.206	positief voor wijziging	31	1 okt '12	1 okt '12	proefdier- deskundige				1
2007.II.10.210	positief voor wijziging			1 okt '12	proefdier- deskundige				1
2007.II.10.214	positief voor wijziging	31	1 feb '11	1 feb '11	1 mei '11				1
2007.II.11.219	positief voor wijziging	36	31 aug '10	1 jul '11	proefdier- deskundige				1
2008									
2008.II.01.008	positief	36	1 aug '12	1 sep '12	17 aug '11				1
2008.II.03.021/ vervolg1	positief voor wijziging	31	1 jun '09	1 apr '12	19 jan '11				1
2008.II.03.021	positief voor wijziging	31	1 jun '09	1 apr '12	proefdier- deskundige				1
2008.II.03.024	positief	37	1 jun '12	1 jul '12	15 jun '11				1
2008.II.03.024	positief voor wijziging	37	1 jun '12	1 jul '12	proefdier- deskundige				1
2008.II.03.025/v2	positief voor wijziging	33	1 okt '12	1 okt '12	proefdier- deskundige				1
2008.II.03.025/v3	positief met vraag	37	31 jan '12	1 feb '12	19 jan '11	26			1
2008.II.03.025/v3	positief reeds gegeven	37	31 jan '12	1 feb '12	21 sep '11				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2008.II.03.032	positief met opmerking	31	1 mei '13	1 mei '12	20 apr '11	18			1
2008.II.03.032	positief reeds gegeven	31	1 mei '13	1 mei '12	20 apr '11				1
2008.II.03.037	positief voor wijziging	31	1 jul '08	1 aug '11	proefdier-deskundige				1
2008.II.03.037	positief voor wijziging	31	1 jul '08	1 aug '12	proefdier-deskundige				1
2008.II.05.041	positief voor wijziging	31	1 okt '11	1 nov '11	16 feb '11				1
2008.II.05.041	positief voor wijziging	31	1 okt '11	1 nov '12	19 okt '11				1
2008.II.05.046	intentie pos., ambt. mogelijk	31	21 mrt '12		16 mrt '11	14		1	
2008.II.05.046	positief	31	21 mrt '12	1 mei '12	ambtelijke afhandeling				1
2008.II.07.061	positief voor wijziging	31	1 mrt '11	1 jun '11	proefdier-deskundige				1
2008.II.07.061	aangehouden voor wijziging	31	1 mrt '11	1 jun '11	20 apr '11	41, 9		1	
2008.II.07.061	positief voor wijziging	31	1 mrt '11	1 nov '11	15 jun '11				1
2008.II.07.061	positief voor wijziging	31	1 mrt '11	1 nov '11	proefdier-deskundige				1
2008.II.07.067	positief	36	31 dec '11	1 mrt '12	16 feb '11				1
2008.II.07.067	positief voor wijziging	36	31 dec '11	1 mrt '12	21 sep '11				1
2008.II.07.068	positief voor wijziging	5	1 okt '11	1 okt '11	proefdier-deskundige				1
2008.II.07.068	positief met vraag	36		1 sep '12	17 aug '11	24			1
2008.II.09.074	positief voor wijziging	31	1 sep '11	1 sep '11	proefdier-deskundige				1
2008.II.10.087/v1	positief voor wijziging	37	1 dec '10	1 mrt '11	proefdier-deskundige				1
2008.II.11.092	positief met opmerking	31	1 dec '12	1 aug '12	6 jul '11	42			1
2008.II.11.108	positief voor wijziging			1 mei '11	proefdier-deskundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2009									
2009.II.01.008	voorl. positief voor wijziging	31	1 sep '14	1 apr '11	ambtelijke afhandeling				1
2009.II.01.008	positief voor wijziging	31	1 sep '14	1 apr '11	19 jan '11				1
2009.II.01.008	positief voor wijz. met opm.	31	1 sep '14	1 apr '11	15 jun '11	37			1
2009.II.01.008	positief voor wijziging	31	1 sep '14	1 apr '11	21 jun '11				1
2009.II.01.008	positief voor wijziging	31	1 apr '12	1 apr '12	6 jul '11				1
2009.II.01.008	positief voor wijziging	31	1 apr '12	1 apr '12	proefdier- deskundige				1
2009.II.02.010	positief voor wijzging	31	1 mrt '13	1 mrt '10	19 jan '11				1
2009.II.02.010	positief voor wijziging	31	1 mrt '13	1 mrt '12	19 jan '11				1
2009.II.03.015	positief voor wijziging	33	31 okt '11	1 jan '12	proefdier- deskundige				1
2009.II.03.015	positief voor wijziging	33	31 okt '11	1 jan '13	proefdier- deskundige				1
2009.II.04.030	positief voor wijziging	31	1 sep '11	1 sep '11	proefdier- deskundige				1
2009.II.05.042	positief voor wijziging	31	1 jun '11	1 sep '11	proefdier- deskundige				1
2009.II.07.065	positief voor wijziging	37	1 aug '10	1 mei '11	proefdier- deskundige				1
2009.II.07.066	positief voor wijziging	31	1 aug '11	1 aug '11	23 mrt '11				1
2009.II.07.066	positief voor wijziging	31	1 aug '11	1 aug '11	proefdier- deskundige				1
2009.II.07.067	positief voor wijziging	31	1 jul '09	1 nov '11	proefdier- deskundige				1
2009.II.07.067	positief voor wijziging	31	1 jul '09	1 nov '12	proefdier- deskundige				1
2009.II.07.070	positief met opmerking	31	1 aug '12	1 aug '12	6 jul '11	15			1
2009.II.07.070	positief reeds gegeven	31	1 aug '12	1 aug '12	17 aug '11				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2009.II.07.070	positief voor wijziging	31	1 aug '12	1 aug '12	proefdier-deskundige				1
2009.II.08.079	positief reeds gegeven	37	1 jan '12	1 jan '12	16 feb '11				1
2009.II.08.079	positief voor wijziging	37	1 jan '12	1 jan '12	proefdier-deskundige				1
2009.II.10.105	positief	37	1 jul '11	1 mei '12	20 apr '11				1
2009.II.10.113	positief voor wijz. met vraag	31	1 nov '10	1 nov '11	16 feb '11	15			1
2009.II.10.113	positief reeds gegeven	31	1 nov '10	1 nov '11	16 mrt '11				1
2009.II.10.113	positief voor wijziging	31	1 nov '10	1 nov '11	16 mrt '11				1
2009.II.10.113	positief voor wijziging	31	1 nov '10	1 nov '11	proefdier-deskundige				1
2009.II.11.119	positief voor wijziging	30	1 jan '11	1 apr '11	proefdier-deskundige				1
2009.II.11.119	positief voor wijziging	30	1 jan '11	1 jul '11	proefdier-deskundige				1
2009.II.11.129	positief voor wijziging	31	1 okt '11	1 okt '11	proefdier-deskundige				1
2009.II.12.132	positief voor wijziging	37	1 jan '11	1 jan '12	16 feb '11				1
2009.II.12.132	positief voor wijziging	37	1 jan '11	1 jan '12	proefdier-deskundige				1
2009.II.12.135	positief voor wijziging	5	15 mrt '10	1 jul '11	16 feb '11				1
2009.II.12.135	positief voor wijziging	5	15 mrt '10	1 jan '11	proefdier-deskundige				1
2009.II.12.135	afgewezen voor wijziging	5	15 mrt '10	1 jan '11	proefdier-deskundige	19	1		
2010									
2010.II.01.006	positief	31	1 jan '11	1 feb '12	19 jan '11				1
2010.II.01.006	positief voor wijziging	31	1 jan '11	1 feb '12	proefdier-deskundige				1
2010.II.01.008	positief voor wijziging	33	1 feb '12	1 feb '12	proefdier-deskundige				1
2010.II.01.008	positief voor wijziging	33	1 feb '12	1 feb '12	proefdier-deskundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2010.II.01.009	positief reeds gegeven	10	1 jaar	1 feb '11	16 feb '11				1
2010.II.01.011	positief	33	1 mrt '11	1 mrt '12	16 feb '11				1
2010.II.01.011	positief voor wijziging	33	1 mrt '11	1 mrt '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.01.011	positief voor wijziging	33	1 mrt '11	1 mrt '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.01.013	positief voor wijziging	33	1 feb '11	1 feb '12	proefdier- deskundige				
2010.II.01.013	afgewezen voor wijziging	33	1 feb '11	1 feb '12	7 dec '11	7	1		
2010.II.02.032	positief voor wijziging	31	1 mrt '11	1 mrt '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.02.034	positief voor wijziging	30	1 okt '11	1 okt '11	18 mei '11				1
2010.II.02.037	positief voor wijziging	37	1 mrt '12	1 mrt '12	6 jul '11				1
2010.II.03.038	positief voor wijziging	8	1 okt '11	1 okt '11	17 mrt '10				1
2010.II.03.041	positief voor wijziging	33	1 mei '11	1 aug '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.03.043	positief voor wijziging	37	1 mei '11	1 mrt '12	6 jul '11				1
2010.II.03.051	positief voor wijziging	37	1 jun '11	1 sep '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.03.051	positief voor wijziging	37	1 jun '11	1 okt '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.03.052	positief voor wijziging	36	31 mrt '11	1 apr '12	16 feb '11				1
2010.II.03.054	positief voor wijziging	37	31 mrt '11	1 okt '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.03.054	positief voor wijziging	37	31 mrt '11	1 okt '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.03.054	positief voor wijziging	37	31 mrt '11	1 okt '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.03.055	positief voor wijziging	37	31 mrt '11	1 mei '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.03.055	positief voor wijziging	37	31 mrt '11	1 mei '11	proefdier- deskundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2010.II.03.055	positief voor wijziging	37	31 mrt '11	1 aug '11	proefdier-deskundige				1
2010.II.03.056	positief voor wijziging	31	1 apr '11	1 apr '11	proefdier-deskundige				1
2010.II.03.056	positief voor wijziging	31	1 apr '11	1 apr '11	proefdier-deskundige				1
2010.II.03.056	aangehouden voor wijziging	31	1 apr '11	1 apr '11	16 mrt '11	19, 31		1	
2010.II.03.058	positief met vraag en opm.	33	1 okt '11	1 apr '12	16 mrt '11	15, 18			1
2010.II.03.058	positief reeds gegeven	33	1 okt '11	1 apr '12	20 apr '11				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				1
2010.II.03.059	positief voor wijziging	37	31 dec '10	1 apr '11	19 jan '11				1
2010.II.03.059	positief voor wijziging	37	31 dec '10	1 apr '11	16 feb '11				1
2010.II.03.059	positief voor wijziging	37	31 dec '10	1 apr '12	20 apr '11				1
2010.II.03.059	positief voor wijziging	37	31 dec '10	1 jul '11	proefdier-deskundige				1
2010.II.04.062	continuering positief	29	1 aug '11	1 mei '13	21 sep '11				1
2010.II.04.063	positief voor wijziging	37	1 jan '12	1 jan '12	15 jun '11				1
2010.II.04.066	positief voor terugrapportage	33	1 mrt '11	1 jul '11	17 aug '11				1
2010.II.04.066	positief voor wijziging	33	1 sep '12	1 jul '12	16 nov '11				1
2010.II.04.066	aangehouden voor wijziging	33	1 sep '12	1 jul '12	16 nov '11	19		1	
2010.II.04.066	positief voor wijziging	33	1 sep '12	1 jul '12	7 dec '11				1
2010.II.04.071	positief voor wijziging	31	1 mei '13	1 mei '11	proefdier-deskundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2010.II.04.071	positief voor wijziging	31	1 mei '13	1 aug '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.04.072	positief voor wijziging	33	1 apr '12	1 apr '12	20 apr '11				1
2010.II.04.074	positief voor wijziging	37	1 apr '11	1 aug '11	proefdier- deskundige				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 aug '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.04.077	positief adv. voor terugrap. met vraag	31	1 mei '11	1 mei '11	16 mrt '11	31			1
2010.II.04.077	positief reeds gegeven	31	1 mei '11	1 mei '11	20 apr '11				1
2010.II.04.077	positief voor wijziging	31	1 mei '11	1 aug '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.04.077	positief voor wijziging	31	1 mei '11	1 aug '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.04.077	positief voor wijziging	31	1 mei '11	1 aug '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.04.077	positief voor wijziging	31	1 mei '11	1 nov '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.04.077	positief voor wijziging	31	1 mei '11	1 mei '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.04.078	positief voor terugrappor- tage	31	1 jun '11	1 mei '11	18 mei '11				1
2010.II.04.081	aangeh. voor wijz., ambt. mogelijk	3	31 dec '10	1 mei '11	20 apr '11	14		1	
2010.II.04.081	positief voor wijziging	3	31 dec '10	1 nov '11	ambtelijke afhandeling				1
2010.II.04.083	positief reeds gegeven	8	1 dec '10	1 mei '11	19 jan '11				1
2010.II.04.085	positief voor wijziging	37	23 apr '11	23 apr '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.04.085	positief voor wijziging	37	23 apr '11	1 aug '11	proefdier- deskundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2010.II.04.086	positief voor wijziging	31	1 mei '12	1 jun '12	18 mei '11				1
2010.II.04.089	positief	3	einde 2014	1 mei '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.04.089	positief voor wijziging	3	einde 2014	1 aug '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.04.090	positief	31	1 jul '13	1 mei '11	19 jan '11				1
2010.II.04.090	positief voor wijziging	31	1 jul '13	1 mei '12	16 mrt '11				
2010.II.04.090	positief voor wijziging	31	1 jul '13	1 mei '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.04.090	positief voor wijziging	31	1 jul '13	1 mei '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.04.090	positief voor wijziging	31	1 jul '13	1 mei '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.04.090	positief voor wijziging	31	1 jul '13	1 mei '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.04.091	positief voor wijziging	37	30 apr '11	1 sep '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.04.091	positief voor wijziging	37	30 apr '11	1 sep '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.04.092	positief voor wijziging	37	1 mei '11	1 sep '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.04.092	positief voor wijziging	37	1 mei '11	1 dec '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.05.097	positief voor wijziging	37	31 dec '10	1 apr '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.05.097	positief voor wijziging	37	31 dec '10	1 sep '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.05.097	positief voor wijziging	37	31 dec '10	1 dec '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.05.097	positief voor wijziging	37	31 dec '10	1 feb '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.05.101	positief reeds gegeven	33	1 jun '11	1 jun '11	19 jan '11				1
2010.II.05.102	positief voor wijziging	31	1 feb '11	1 jun '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.05.103	positief voor wijziging	31	1 jun '10	1 jun '11	19 jan '11				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2010.II.05.103	aangehouden voor wijziging	31	1 jun '10	1 jun '11	20 apr '11			1	
2010.II.05.103	positief voor wijziging	31	1 jun '10	1 jun '11	18 mei '11				1
2010.II.05.103	positief voor wijziging	31	1 jun '10	1 jun '12	ambtelijke afhandeling				1
2010.II.06.107	positief voor wijziging	37	31 mei '11	1 mei '12	proefdier-deskundige				1
2010.II.06.108	positief voor wijziging	3	1 nov '07	1 jul '11	proefdier-deskundige				1
2010.II.06.109	positief voor wijziging	31	1 jul '10	1 aug '12	proefdier-deskundige				1
2010.II.06.109	positief voor wijziging	31	1 jul '10	1 aug '12	proefdier-deskundige				1
2010.II.06.113	positief voor wijziging	33	1 jan '14	1 sep '11	proefdier-deskundige				1
2010.II.06.113	positief voor wijziging	33	1 jan '14	1 sep '12	proefdier-deskundige				1
2010.II.06.115	positief voor wijziging	37	1 aug '09	1 jul '11	proefdier-deskundige				1
2010.II.07.121	positief voor wijziging	37	1 jun '11	1 dec '11	proefdier-deskundige				1
2010.II.07.123	positief reeds gegeven	36	5 weken na aanvang	1 aug '11	20 apr '11				1
2010.II.07.124	positief voor wijziging	31	1 nov '11	1 nov '11	proefdier-deskundige				1
2010.II.07.125	positief voor wijziging	33	7 jul '11	1 aug '11	16 feb '11				1
2010.II.07.125	positief voor wijziging	33	7 jul '11	1 aug '11	18 mei '11				1
2010.II.07.126	positief voor wijziging	31	1 aug '11	1 aug '12	proefdier-deskundige				1
2010.II.07.130	positief voor wijziging	31	1 aug '10	1 aug '12	proefdier-deskundige				1
2010.II.07.131	positief voor wijziging	31		1 aug '12	6 jun '11				1
2010.II.07.131	intentie pos., ambt. mogelijk	31		1 aug '12	6 jun '11	14		1	

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2010.II.07.131	positief	31		1 aug '12	ambtelijke afhandeling				1
2010.II.08.134	positief voor wijziging	33	1 sep '10	1 sep '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.08.134	positief voor wijziging	33	1 sep '10	1 sep '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.08.136	positief voor wijziging	5	1 nov '11	1 nov '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.08.136	positief voor wijziging	5	1 nov '11	1 nov '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.08.136	positief voor wijziging	5	1 nov '11	1 nov '12	16 nov '11				1
2010.II.08.141	positief voor wijziging	12	1 apr '11	1 nov '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.08.141	positief voor wijziging	12	1 apr '11	1 nov '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.08.145	positief voor wijziging	31	1 sep '11	1 sep '11	17 aug '11				1
2010.II.08.145	positief voor wijziging	31		1 sep '11	proefdier- deskundige				
2010.II.08.145	positief voor wijziging	31		1 sep '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.08.145	positief voor wijziging	31		1 sep '12	19 okt '11				1
2010.II.08.145	positief voor wijziging	31		1 sep '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.08.145	positief voor wijziging	31		1 sep '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.08.149	positief	31	1 mrt '12	1 sep '12	17 aug '11				1
2010.II.08.153	positief voor wijziging	37	1 okt '11	1 sep '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.08.155	positief voor wijziging	37	1 sep '12	1 sep '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.09.158	positief voor wijziging	34	31 okt '11	1 okt '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.09.160	positief voor wijziging	31	1 okt '11	1 okt '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.09.160	positief voor wijziging	31	1 okt '11	1 okt '11	proefdier- deskundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2010.II.09.163	positief voor wijziging	37	1 okt '11	1 okt '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.10.167	positief voor wijziging	33	1 okt '11	1 nov '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.10.169	positief voor wijziging	33	17 nov '11	17 nov '11	16 mrt '11				1
2010.II.10.170	positief met voorwaarde	29	1 feb '12	1 mrt '12	16 feb '11	14, 37			1
2010.II.10.170	positief voor wijziging	29	1 feb '12	1 mrt '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.10.170	positief voor wijziging	29	1 feb '12	1 mrt '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.10.170	positief voor wijziging	29	1 feb '12	1 mrt '12	18 mei '11				1
2010.II.10.170	voorl. positief voor wijziging	29	1 feb '12	1 mrt '12	ambtelijke afhandeling				1
2010.II.10.170	positief voor wijziging	29	1 feb '12	1 mrt '12	18 mei '11				1
2010.II.10.170	positief voor wijziging	29	1 feb '12	1 mrt '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.10.170	positief voor wijziging	29	1 feb '12	1 mrt '12	19 okt '11				1
2010.II.10.170	positief voor wijziging	29	1 feb '12	1 mrt '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.10.170	positief voor wijziging	29	1 feb '12	1 mrt '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.10.173	positief voor wijziging	31	1 jan '12	1 nov '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.10.173	positief voor wijziging	31	1 jan '12	1 nov '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.10.173	positief voor wijziging	31	1 jan '12	1 nov '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.10.174	positief voor wijziging	37	1 mrt '11	1 dec '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.10.174	positief voor wijziging	37	1 mrt '11	1 dec '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.10.177	positief voor wijziging	37	31 dec '10	1 dec '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.10.178	positief voor wijziging	37	1 dec '10	1 nov '12	proefdier- deskundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2010.II.10.179	positief voor wijziging	37	1 feb '12	1 feb '12	proefdier-deskundige				1
2010.II.10.179	positief voor wijziging	37	1 feb '12	1 feb '12	proefdier-deskundige				1
2010.II.10.180	intentie pos. kl. wijz., ambt. mogelijk	37	1 nov '11	1 nov '11	15 jun '11	14		1	
2010.II.10.180	positief voor wijziging	37	1 nov '11	1 nov '11	ambtelijke afhandeling				1
2010.II.10.180	positief voor wijziging	37	1 nov '11	1 nov '11	proefdier-deskundige				1
2010.II.10.180	positief voor wijziging	37	1 nov '11	1 nov '11	proefdier-deskundige				1
2010.II.10.180	positief voor wijziging	37	1 nov '11	1 feb '12	proefdier-deskundige				1
2010.II.11.183	cont. positief met opmerking	29	1 dec '11	1 dec '13	16 nov '11	37			1
2010.II.11.184	positief voor wijziging	37	1 okt '11	1 dec '11	19 jan '11				1
2010.II.11.186	positief voor wijziging	8	1 mei '11	1 dec '11	proefdier-deskundige				1
2010.II.11.188	positief voor wijziging	37	1 dec '12	1 dec '12	proefdier-deskundige				1
2010.II.11.189	positief reeds gegeven	37	1 dec '11	1 mrt '12	16 feb '11				1
2010.II.11.193	positief voor wijziging	3	1 dec '11	1 jan '12	16 feb '11				1
2010.II.11.193	positief voor wijziging	3	1 dec '11	1 jan '12	proefdier-deskundige				1
2010.II.11.193	positief voor wijziging	3	1 dec '11	1 jan '12	proefdier-deskundige				1
2010.II.11.195	positief voor wijziging	37	1 dec '11	1 dec '11	proefdier-deskundige				1
2010.II.11.195	positief voor wijziging	37	1 dec '11	1 dec '11	proefdier-deskundige				1
2010.II.11.196	positief voor wijziging	8	1 jan '12	1 jan '12	16 mrt '11				1
2010.II.11.197	positief voor wijziging	29	1 mei '11	1 jan '12	17 nov '10				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2010.II.11.197	positief voor wijziging	29	1 mei '11	1 jan '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.11.197	positief voor wijziging	29	1 mei '11	1 jan '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.11.201	positief voor wijziging	31	1 nov '11	1 dec '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.11.201	positief voor wijziging	31	1 nov '11	1 dec '11	proefdier- deskundige				1
2010.II.11.201	positief voor wijziging	31	1 nov '11	1 mrt '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.11.201	positief voor wijziging	31	1 nov '11	1 mrt '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.11.202	positief voor wijziging	31	1 jan '12	1 jan '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.11.202	positief voor wijziging	31	1 jan '12	1 jul '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.11.204	positief voor wijziging	37	1 jan '12	1 jan '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.11.205	positief met opmerking	33	1 aug '11	1 mei '12	20 apr '11	41			1
2010.II.11.206	positief voor wijziging	31	1 jan '11	1 jan '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.11.206	positief voor wijziging	31	1 jan '11	1 jan '12	21 sep '11				1
2010.II.11.206	positief voor wijziging	31	1 jan '11	1 jan '13	proefdier- deskundige				1
2010.II.11.207	positief voor wijziging		1 jan '12	1 jan '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.11.208	positief voor wijziging		1 jul '12	1 jul '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.12.209	positief met voorwaarde	10	1 jun '11	1 feb '12	ambtelijke afhandeling	14			1
2010.II.12.209	positief voor wijziging	10	1 jun '11	1 feb '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.12.209	positief voor wijziging	10	1 jun '11	1 feb '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.12.209	positief voor wijziging	10	1 jun '11	1 feb '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.12.209	positief voor wijziging	10	1 jun '11	1 feb '12	16 nov '11				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2010.II.12.210	positief reeds gegeven	31	1 jan '14	1 jan '12	19 jan '11				1
2010.II.12.210	positief voor wijziging	31	1 jan '14	1 jan '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.12.210	positief voor wijziging	31	1 jan '14	1 jan '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.12.210	positief voor wijziging	31	1 jan '14	1 jan '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.12.211	positief	37	1 jan '12	1 feb '12	ambtelijke afhandeling				1
2010.II.12.211	positief voor wijziging	37	1 jan '12	1 apr '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.12.212	positief voor wijziging	37	1 jan '11	1 okt '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.12.214	positief voor wijziging	37	1 jan '12	1 jan '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.12.214	positief voor wijziging	37	1 jan '12	1 jan '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.12.215	positief voor wijziging	37	1 jan '12	1 jan '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.12.216	positief voor wijziging	37	1 jan '12	1 jan '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.12.216	positief voor wijziging	37	1 jan '12	1 jan '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.12.216	positief voor wijziging	37	1 jan '12	1 jan '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.12.216	positief voor wijziging	37	1 jan '12	1 jan '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.12.217	positief voor wijziging	37	1 jan '12	1 jan '12	18 mei '11				1
2010.II.12.218	positief voor wijziging	31	1 jan '12	1 jan '12	proefdier- deskundige				1
2010.II.12.218	positief voor wijziging	31	1 jan '12	1 jan '12	18 mei '11				1
2010.II.12.219	overname advies DEC- Consult			1 feb '12	ambtelijke afhandeling				1
2011									
2011.II.01.001	aangehouden	33	1 dec '11		19 jan '11	37, 42, 14		1	

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.II.01.002	intentie pos., ambt. mogelijk	37	1 jan '12		19 jan '11	14		1	
2011.II.01.002	positief	37	1 jan '12	1 feb '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.01.002	positief voor wijziging	37	1 jan '12	1 feb '12	proefdier- deskundige				1
2011.II.01.003	aangehouden	37	31 dec '11		19 jan '11	14, 18, 39		1	
2011.II.01.003	aanvraag ingetrokken	37	31 dec '11				1		
2011.II.01.004	intentie pos., ambt. mogelijk	33	1 feb '12		19 jan '11	37, 15, 18, 33		1	
2011.II.01.004	positief	33	1 feb '12	1 feb '11	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.01.005	intentie pos., ambt. mogelijk	36	1 feb '12		19 jan '11	15, 33		1	
2011.II.01.005	positief	36	1 feb '12	1 feb '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.01.006	intentie pos., ambt. mogelijk	36	1 feb '12		19 jan '11	15, 14, 33		1	
2011.II.01.006	positief	36	1 feb '12	1 mrt '12	19 jan '11				1
2011.II.01.007	positief met opmerking	37	1 jan '12	1 feb '12	19 jan '11	15			1
2011.II.01.007	positief reeds gegeven	37	1 jan '12	1 feb '12	16 feb '11				1
2011.II.01.007	positief voor wijziging	37	1 jan '12	1 feb '12	proefdier- deskundige				1
2011.II.01.008	positief met vragen	37	1 feb '12	1 feb '12	19 jan '11	33, 18, 16			1
2011.II.01.008	positief reeds gegeven	37	1 feb '12	1 feb '12	16 feb '11				1
2011.II.01.009	intentie pos., ambt. mogelijk	33	1 jan '12		19 jan '11	15, 33, 18, 37		1	
2011.II.01.009	positief	33	1 jan '12	1 feb '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.01.010	positief met vraag en opm.	31	1 jan '13	1 feb '12	19 jan '11	3, 41			1
2011.II.01.010	positief reeds gegeven	31	1 jan '13	1 feb '12	21 sep '11				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.II.01.011	positief met vragen	37	1 jan '12	1 feb '12	19 jan '11	15, 33			1
2011.II.01.011	positief reeds gegeven	37	1 jan '12	1 feb '12	16 feb '11				1
2011.II.01.011	positief voor wijziging	37	1 jan '12	1 feb '12	proefdier-deskundige				1
2011.II.01.012	positief met vragen	37	1 jan '12	1 dec '12	19 jan '11	3, 15			1
2011.II.01.012	continuering vraag	37	1 jan '12	1 dec '12	16 feb '11	15			1
2011.II.01.012	positief reeds gegeven	37	1 jan '12	1 dec '12	16 mrt '11				1
2011.II.01.013	positief	31	1 feb '12	1 feb '12	19 jan '11				1
2011.II.01.013	positief voor wijziging	31	1 feb '12	1 feb '12	proefdier-deskundige				1
2011.II.01.013	positief voor wijziging	31	1 feb '12	1 feb '12	proefdier-deskundige				1
2011.II.01.013	positief voor wijziging	31	1 feb '12	1 feb '12	proefdier-deskundige				1
2011.II.01.013	positief voor wijziging	31	1 feb '12	1 feb '12	proefdier-deskundige				1
2011.II.01.014	positief	37	1 jan '12	1 feb '12	19 jan '11				1
2011.II.01.015	pos. adv. C1, C2, C3, aangeh. C4	37	1 feb '12	1 feb '12	19 jan '11	39, 14			1
2011.II.01.015	positief voor C4 met opm.	37	1 feb '12	1 feb '12	16 feb '11	7			1
2011.II.01.016	positief met opmerking	1	1 feb '12	1 feb '12	19 jan '11	39			1
2011.II.01.016	positief reeds gegeven	1	1 feb '12	1 feb '12	21 sep '11				1
2011.II.01.016	positief voor wijziging	1	1 feb '12	1 feb '12	proefdier-deskundige				1
2011.II.01.017	positief	1	1 mrt '12	1 feb '12	19 jan '11				1
2011.II.01.018	intentie pos., ambt. mogelijk		31 dec '13		19 jan '11	3, 15, 14		1	
2011.II.01.018	positief		31 dec '13	1 mrt '12	ambtelijke afhandeling				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.II.01.019	positief met vraag	33	1 feb '12	1 feb '12	19 jan '11	14			1
2011.II.01.019	positief reeds gegeven	33	1 feb '12	1 feb '12	16 feb '11				1
2011.II.01.019	positief voor wijziging	33	1 feb '12	1 feb '12	16 feb '11				1
2011.II.01.019	positief voor wijz. met voorw.	33	1 feb '12	1 feb '12	16 mrt '11	3			1
2011.II.01.019	positief wijzi- ging	33	1 feb '12	1 feb '12	proefdier- deskundige				1
2011.II.01.019	positief wijzi- ging	33	1 feb '12	1 feb '12	20 apr '11				1
2011.II.01.019	positief wijzi- ging	33	1 feb '12	1 feb '12	proefdier- deskundige				1
2011.II.01.020	positief met voorwaarde	37	1 feb '12	1 mrt '12	19 jan '11	16			1
2011.II.01.021	intentie pos., ambt. mogelijk	37	1 feb '12		19 jan '11	14		1	
2011.II.01.021	positief	37	1 feb '12	1 mrt '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.01.021	positief voor wijziging	37	1 feb '12	1 mrt '12	proefdier- deskundige				1
2011.II.01.022	positief met voorwaarde	29		1 feb '12	19 jan '11	28			1
2011.II.01.023	positief met opmerking	32	1 mrt '12	1 feb '12	19 jan '11	3			1
2011.II.01.024	positief met vraag	31	1 feb '12	1 feb '12	19 jan '11	15, 41			1
2011.II.01.024	positief voor wijziging	31	1 feb '12	1 sep '11	6 jul '11				1
2011.II.01.024	positief reeds gegeven	31	1 feb '12	1 sep '11	17 aug '11				1
2011.II.01.024	positief voor wijziging	31	1 feb '12	1 sep '11	19 okt '11				1
2011.II.01.025	positief	33	1 feb '11	1 feb '12	19 jan '11				1
2011.II.01.026	positief voor EU-project		1 jun '14	1 jun '14	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.02.027	aangehouden	37	1 mrt '12		16 feb '11	9, 15, 31, 20, 14		1	

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.II.02.027	positief	37	1 mrt '12	1 apr '11	16 mrt '11				1
2011.II.02.027	positief	37	1 mrt '12	1 okt '12	proefdier- deskundige				1
2011.II.02.028	positief		doorlo- pend	1 mrt '12	16 feb '11				1
2011.II.02.029	overname ad- vies DEC-UM		10 okt '11	4 okt '11	ambtelijke afhandeling				
2011.II.02.030	positief met opmerkingen	33	1 apr '12	1 mrt '12	16 feb '11	39, 38, 9			1
2011.II.02.030	positief reeds gegeven	33	1 apr '12	1 mrt '12	16 mrt '11				1
2011.II.02.031	positief	37	1 mrt '12	1 mrt '12	16 feb '11				1
2011.II.02.032	intentie pos., ambt. mogelijk	36	31 jan '12		16 feb '11	14, 9, 33, 20		1	
2011.II.02.032	positief	36	31 jan '12	1 mrt '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.02.033	positief	37	1 mrt '12	1 mrt '12	16 feb '11				1
2011.II.02.034	positief met vraag en opm.	36	31 jan '12	1 mrt '11	16 feb '11	14, 33			1
2011.II.02.034	positief reeds gegeven	36	31 jan '12	1 mrt '11	16 mrt '11				1
2011.II.02.035	intentie pos., ambt. mogelijk	31	16 feb '12		16 feb '11	39, 9, 41, 31, 16, 14		1	
2011.II.02.035	positief	31	16 feb '12	1 apr '11	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.02.036	positief	29	1 mei '11	1 mrt '12	16 feb '11				1
2011.II.02.036	positief voor wijziging	29	1 mei '11	1 mrt '12	proefdier- deskundige				1
2011.II.02.037	int. pos., ambt. C1, aangeh. C2, C3	31	1 mrt '11		16 feb '11	40, 14, 31, 15		1	1
2011.II.02.037	positief voor C1	31	1 mrt '11	1 mrt '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.02.037	positief C2 en C3	31	1 mrt '11	1 apr '12	16 mrt '11				1
2011.II.02.037	positief voor wijziging	31	1 mrt '11	1 apr '12	16 mrt '11				1
2011.II.02.038	positief	37	1 mrt '12	1 mrt '12	16 feb '11				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.II.02.039	intentie pos., ambt. mogelijk	29	1 sep '11		16 feb '11	28		1	
2011.II.02.039	positief	29	1 sep '11	1 mrt '11	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.02.040	intentie pos., ambt. mogelijk	31	1 mrt '13		16 feb '11	40, 39, 15		1	
2011.II.02.040	positief	31	1 mrt '13	1 apr '11	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.02.040	positief voor wijziging	31	1 mrt '13	1 apr '11	proefdier- deskundige				1
2011.II.02.041	positief met opmerking	37	31 okt '11	1 mrt '12	16 feb '11	37			1
2011.II.02.042	intentie pos., ambt. mogelijk	37	1 mrt '12		16 feb '11	14, 31		1	
2011.II.02.042	positief	37	1 mrt '12	1 jun '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.02.043	intentie pos., ambt. mogelijk	37	1 mrt '12		16 feb '11	31		1	
2011.II.02.043	positief	37	1 mrt '12	1 jun '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.02.044	aangehouden	33	1 mrt '12		16 feb '11	14		1	
2011.II.02.044	intentie pos., ambt. mogelijk	33	1 mrt '12		16 mrt '11	9, 31		1	
2011.II.02.044	cont. intentie pos., ambt. mogelijk	33	1 mrt '12		ambtelijk	31		1	
2011.II.02.044	positief	33	1 mrt '12	1 jun '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.02.044	positief voor wijziging	33	1 mrt '12	1 jun '12	16 nov '11				1
2011.II.02.045	positief met vraag en opm.	37	1 mrt '12	1 mrt '12	16 feb '11	39, 18			1
2011.II.02.045	positief reeds gegeven	37	1 mrt '12	1 mrt '12	18 mei '11				1
2011.II.02.046	intentie pos., ambt. mogelijk	37	1 mrt '12		16 feb '11	39, 14		1	
2011.II.02.046	positief	37	1 mrt '12	1 mei '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.02.046	positief voor wijziging	37	1 mrt '12	1 mei '12	proefdier- deskundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.II.02.047	positief met vraag	37	1 mrt '12	1 mrt '12	16 feb '11	9			1
2011.II.02.047	positief reeds gegeven	37	1 mrt '12	1 mrt '12	20 apr '11				1
2011.II.02.048	intentie pos., ambt. mogelijk	36	5 weken na opzet		16 feb '11	40, 31		1	
2011.II.02.048	cont. intentie pos., ambt. mogelijk	36	5 weken na opzet		16 feb '11	37		1	
2011.II.02.049	positief voor EU-beurs			n.v.t.	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.03.050	positief	13	31 dec '11	1 apr '12	16 mrt '11				1
2011.II.03.050	positief voor wijziging	13	31 dec '11	1 apr '12	19 okt '11				1
2011.II.03.051	aangehouden	37	1 apr '12		16 mrt '11	9, 15		1	
2011.II.03.051	positief	37	1 apr '12	1 jun '12	18 mei '11				1
2011.II.03.051	positief voor wijziging	37	1 apr '12	1 jun '12	proefdier-deskundige				1
2011.II.03.052	positief met vragen en opm.	33	1 apr '12	1 apr '12	16 mrt '11	9, 39, 41, 15, 33			1
2011.II.03.053	nog geen advies mogelijk	1	1 jaar		16 mrt '11	2	1		
2011.II.03.054	intentie pos., ambt. mogelijk	37	1 mrt '12		16 mrt '11	15		1	
2011.II.03.054	positief	37	1 mrt '12	1 mei '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.03.055	positief met vraag en opm.	37	1 apr '12	1 apr '12	16 mrt '11	15, 33			1
2011.II.03.055	positief reeds gegeven	37	1 apr '12	1 apr '12	20 apr '11				1
2011.II.03.055	positief voor wijziging	37	1 apr '12	1 apr '12	proefdier-deskundige				1
2011.II.03.055	aangeh. voor wijz., ambt. mogelijk	37	1 apr '12	1 apr '12	20 apr '11	41		1	
2011.II.03.055	positief voor wijziging	37	1 apr '12	1 apr '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.03.055	positief voor wijziging	37	1 apr '12	1 apr '12	proefdier-deskundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.II.03.055	positief met vraag	37	1 apr '12	1 sep '12	17 aug '11	15			1
2011.II.03.055	positief reeds gegeven	37	1 apr '12	1 sep '12	19 okt '11				1
2011.II.03.055	positief voor wijziging	37	1 apr '12	1 sep '12	19 okt '11				1
2011.II.03.055	voorl. positief voor wijziging	37	1 apr '12	1 sep '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.03.055	positief voor wijziging	37	1 apr '12	1 sep '12	7 dec '11				1
2011.II.03.056	aangehouden	29	1 apr '12		16 mrt '11	7		1	
2011.II.03.056	continuering aangehouden	29	1 apr '12		20 apr '11	8, 7, 15		1	
2011.II.03.056	continuering aangehouden	29	1 apr '12		17 aug '11	9		1	
2011.II.03.056	positief met opmerking	29	1 apr '12	1 okt '12	21 sep '11	41			1
2011.II.03.056	positief voor wijziging	29	1 apr '12	1 okt '12	proefdier-deskundige				1
2011.II.03.057	intentie pos., ambt. mogelijk	33	15 feb '12		16 mrt '11	15, 18, 9		1	
2011.II.03.057	positief	33	15 feb '12	1 apr '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.03.057	positief voor wijziging	33	15 feb '12	1 apr '12	proefdier-deskundige				1
2011.II.03.058	positief met vraag en opm.	31	1 apr '13	1 apr '12	16 mrt '11	17, 15			1
2011.II.03.058	positief reeds gegeven	31	1 apr '13	1 apr '12	20 apr '11				1
2011.II.03.058	positief voor wijziging	31	1 apr '13	1 apr '12	proefdier-deskundige				1
2011.II.03.058	positief voor wijziging	31	1 apr '13	1 apr '12	proefdier-deskundige				1
2011.II.03.058	positief voor wijziging	31	1 apr '13	1 apr '12	proefdier-deskundige				1
2011.II.03.058	positief voor wijziging	31	1 apr '13	1 apr '12	21 sep '11				1
2011.II.03.059	positief	36	1 feb '12	1 apr '12	23 maart 2011 (K III)				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.II.04.060	positief	26	15 mrt '13	1 mei '12	20 apr '11				1
2011.II.04.061	positief	3	1 mrt '12	1 mei '12	20 apr '11				1
2011.II.04.062	intentie pos., ambt. mogelijk	31	1 apr '13		20 apr '11	31, 15		1	
2011.II.04.062	positief	31	1 apr '13	1 jun '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.04.062	positief voor wijziging	31	1 apr '13	1 jun '12	proefdier- deskundige				1
2011.II.04.063	intentie pos., ambt. mogelijk	37	1 apr '12		13 apr '11	8, 15		1	
2011.II.04.064	intentie pos., ambt. mogelijk	37	1 jan '12		20 apr '11	9		1	
2011.II.04.064	cont. intentie pos., ambt. mogelijk	37	1 jan '12		ambtelijk	9		1	
2011.II.04.064	positief	37	1 jan '12	1 jul '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.04.065	intentie pos., ambt. mogelijk	31	1 mei '12		20 apr '11	24, 15, 31		1	
2011.II.04.065	positief	31	1 mei '12	1 jun '12	20 apr '11				1
2011.II.04.066	intentie pos., ambt. mogelijk	37	1 mei '12		20 apr '11	9, 31		1	
2011.II.04.066	positief	37	1 mei '12	1 jun '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.04.066	positief voor wijziging	37	1 mei '12	1 jun '12	proefdier- deskundige				1
2011.II.04.067	intentie pos., ambt. mogelijk	31	1 mei '12		20 apr '11	31, 9, 24		1	
2011.II.04.067	positief met vraag	31	1 mei '12	1 mei '12	ambtelijke afhandeling	31			1
2011.II.04.067	positief voor wijziging	31	1 mei '12	1 mei '12	18 mei '11				1
2011.II.04.067	continuering vraag	31	1 mei '12	1 mei '12	15 jun '11	31			1
2011.II.04.067	positief reeds gegeven	31	1 mei '12	1 mei '12	15 jun '11				1
2011.II.04.067	positief voor wijziging	31	1 mei '12	1 mei '12	proefdier- deskundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.II.04.068	positief met voorwaarde	31	1 mei '12	1 mei '12	20 apr '11	37			1
2011.II.04.068	positief voor wijziging	31	1 mei '12	1 mei '12	proefdier- deskundige				1
2011.II.04.068	positief voor wijziging	31	1 mei '12	1 mei '12	proefdier- deskundige				1
2011.II.04.068	positief voor wijziging	31	1 mei '12	1 mei '12	proefdier- deskundige				1
2011.II.04.069	intentie pos., ambt. mogelijk	31	1 mei '12		20 apr '11	9, 33		1	
2011.II.04.069	positief	31	1 mei '12	1 mei '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.04.069	positief voor wijziging	31	1 mei '12	1 mei '12	proefdier- deskundige				1
2011.II.04.070	aangehouden	31	1 mrt '11		20 apr '11	8, 33, 15		1	
2011.II.04.070	positief	31	1 mrt '11	1 jun '12	18 mei '11				1
2011.II.04.071	positief met vragen	31	31 dec '11	1 mei '12	20 apr '11	7, 15			1
2011.II.04.071	positief reeds gegeven	31	31 dec '11	1 mei '12	18 mei '11				1
2011.II.04.071	positief voor wijziging	31	31 dec '11	1 mei '12	18 mei '11				1
2011.II.04.071	positief voor wijziging	31	31 dec '11	1 mei '12	proefdier- deskundige				1
2011.II.04.072	positief	3	6 jul '05	1 mei '12	20 apr '11				1
2011.II.04.073	positief	33	1 feb '11	1 mei '12	20 apr '11				1
2011.II.04.073	positief voor wijziging	33	1 feb '11	1 mei '12	proefdier- deskundige				1
2011.II.04.074	positief	31	1 jan '14	1 mei '12	20 apr '11				1
2011.II.04.075	intentie pos., ambt. mogelijk	37	1 jun '12		20 apr '11	8, 31, 33, 18		1	
2011.II.04.075	positief	37	1 jun '12	1 jul '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.04.076	positief	37	1 mei '12	1 mei '12	20 apr '11				1
2011.II.04.077	overname advies DEC- Consult			28 feb '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.05.078	positief met opmerking	37	1 jun '12	1 jun '12	18 mei '11	14			1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.II.05.078	positief reeds gegeven	37	1 jun '12	1 jun '12	15 jun '11				1
2011.II.05.079	intentie pos., ambt. mogelijk	33	1 sep '16		18 mei '11	27, 14, 41		1	
2011.II.05.079	positief	33	1 sep '16	1 jul '12	ambtelijk afhandeling				1
2011.II.05.080	positief met opmerkingen	31	1 mei '12	1 jun '12	18 mei '11	39, 18			1
2011.II.05.080	positief reeds gegeven	31	1 mei '12	1 jun '12	15 jun '11				1
2011.II.05.081	intentie pos., ambt. mogelijk	31	2 mei '12		18 mei '11	14, 15, 9, 33, 18		1	
2011.II.05.081	positief met vraag	31	2 mei '12	1 jun '12	ambtelijke afhandeling	14			1
2011.II.05.082	positief	33	1 okt '11	1 jun '12	18 mei '11				1
2011.II.05.083	aangehouden	31	1 mei '12		18 mei '11	39, 28, 15		1	
2011.II.05.083	positief	31	1 mei '12	1 jul '12	15 jun '11				1
2011.II.05.084	positief met vraag	36	15 jul '11	1 jun '12	18 mei '11	15			1
2011.II.05.084	positief reeds gegeven	36	15 jul '11	1 jun '12	6 jul '11				1
2011.II.05.084	positief voor wijziging	36	15 jul '11	1 jun '12	6 jul '11				1
2011.II.05.085	positief	3	1 jul '15	1 jun '12	18 mei '11				1
2011.II.05.086	intentie pos., ambt. mogelijk	33	1 mei '16		18 mei '11	39, 27		1	
2011.II.05.086	positief	33	1 mei '16	1 jul '12	ambtelijke afhandeling				
2011.II.05.087	aangehouden	37	1 mei '12		18 mei '11	9, 18		1	
2011.II.05.087	continuering aangehouden	37	1 mei '12		15 jun '11			1	
2011.II.05.088	positief	33	1 mei '12	1 jun '12	18 mei '11				1
2011.II.05.089	intentie pos., ambt. mogelijk	31	1 mei '12		18 mei '11	17, 15, 33, 3		1	
2011.II.05.089	positief met opmerking	31	1 mei '12	1 jul '12	ambtelijke afhandeling	37			1
2011.II.05.089	positief voor wijziging	31	1 mei '12	1 jul '12	proefdier- deskundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.II.05.090	positief	37	1 jun '12	1 jun '12	18 mei '11				1
2011.II.05.091	positief met opmerking	31	1 okt '12	1 jun '12	18 mei '11	18			1
2011.II.05.091	positief reeds gegeven	31	1 okt '12	1 jun '12	6 jul '11				1
2011.II.05.091	positief voor wijziging	31	1 okt '12	1 jun '12	6 jul '11				1
2011.II.05.091	positief voor wijziging	31	1 okt '12	1 jun '12	proefdier- deskundige				1
2011.II.05.091	positief voor wijziging	31	1 okt '12	1 jun '12	proefdier- deskundige				1
2011.II.05.092	positief met voorwaarde	31	1 okt '12	1 jun '12	18 mei '11	33			1
2011.II.05.093	positief	5	1 jun '12	1 jun '12	18 mei '11				1
2011.II.05.093	positief voor wijziging	5	1 jun '12	1 jun '12	proefdier- deskundige				1
2011.II.05.093	aangeh. voor wiz., ambt. mogelijk	5	1 jun '12	1 jun '12	13 jul '11	25, 37		1	
2011.II.05.093	positief voor wijziging	5	1 jun '12	1 jun '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.05.094	positief met opmerkingen	37	1 jun '12	1 jun '12	18 mei '11	3, 38, 33			1
2011.II.05.094	positief reeds gegeven	37	1 jun '12	1 jun '12	6 jul '11				1
2011.II.05.094	positief voor wijziging	37	1 jun '12	1 jun '12	6 jul '11				1
2011.II.05.095	positief	31	28 feb '13	1 jun '12	18 mei '11				1
2011.II.05.096	aangehouden	31	1 jun '12		18 mei '11	9, 18		1	
2011.II.05.096	cont. aanhou- den, ambt. mogelijk	31	1 jun '12		6 jul '11	9		1	
2011.II.05.096	positief	31	1 jun '12	1 sep '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.05.096	positief voor wijziging	31	1 jun '12	1 sep '12	proefdier- deskundige				1
2011.II.05.097	positief met vragen	37	1 dec '11	1 jun '12	18 mei '11	9, 2037			1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.II.05.097	positief reeds gegeven	37	1 dec '11	1 jun '12	6 jul '11				1
2011.II.05.098	intentie pos., ambt. mogelijk	31	1 aug '13		18 mei '11	39		1	
2011.II.05.098	positief	31	1 aug '13	1 jun '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.06.099	positief	37	1 apr '12	1 jul '12	15 jun '11				1
2011.II.06.099	positief voor wijziging	37	1 apr '12	1 jul '12	proefdier- deskundige				1
2011.II.06.099	positief voor wijziging	37	1 apr '12	1 jul '12	proefdier- deskundige				1
2011.II.06.100	pos. C1,C2, C3 + voorw., aangeh. C4	33	1 aug '12	1 jul '12	15 jun '11	37, 39		1	1
2011.II.06.100	voorl. positief voor wijziging	33	1 aug '12	1 jul '12	proefdier- deskundige				1
2011.II.06.100	positief voor wijziging	33	1 aug '12	1 jul '12	16 nov '11				1
2011.II.06.101	intentie pos., ambt. mogelijk	36	1 sep '11		15 jun '11	31		1	
2011.II.06.101	positief	36	1 sep '11	1 jul '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.06.102	aangehouden	33	1 jul '12		15 jun '11	3, 39, 14, 15, 31, 42		1	
2011.II.06.102	intentie pos., ambt. mogelijk	33	1 jul '12		6 jul '11	31, 9		1	
2011.II.06.102	positief	33	1 jul '12	1 sep '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.06.103	positief met opmerking	1	1 apr '13	1 jul '12	15 jun '11	14			1
2011.II.06.103	positief voor wijziging	1	1 apr '13	1 jul '12	proefdier- deskundige				1
2011.II.06.104	intentie positief pilot, ambt. mogelijk	31	1 jul '12		15 jun '11	9, 15		1	
2011.II.06.105	positief met opmerking	37	1 jul '12	1 jul '12	15 jun '11	39			1
2011.II.06.105	positief reeds gegeven	37	1 jul '12	1 jul '12	17 aug '11				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.II.06.105	positief voor wijziging	37	1 jul '12	1 jul '12	21 sep '11				1
2011.II.06.106	positief	31	1 mei '12	1 jul '12	15 jun '11				1
2011.II.06.107	intentie pos., ambt. mogelijk	37	1 jun '12		15 jun '11	31		1	
2011.II.06.107	positief	37	1 jun '12	1 jul '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.06.107	positief voor wijziging	37	1 jun '12	1 jul '12	proefdier-deskundige				1
2011.II.06.108	positief	31	1 jul '12	1 jul '12	15 jun '11				1
2011.II.06.108	positief voor wijziging	31	1 jul '12	1 jul '12	proefdier-deskundige				1
2011.II.06.109	positief	33	1 jul '12	1 jul '12	15 jun '11				1
2011.II.06.110	positief met opmerking	3	1 jun '12	1 jul '12	15 jun '11	37			1
2011.II.06.111	positief	10	1 jun '12	1 jul '12	15 jun '11				1
2011.II.06.112	positief	5	1 jul '12	1 jul '12	15 jun '11				1
2011.II.06.112	positief voor wijziging	5	1 jul '12	1 jul '12	proefdier-deskundige				1
2011.II.06.113	positief	36	1 nov '11	1 jul '12	15 jun '11				1
2011.II.06.113	positief voor wijziging	36	1 nov '11	1 jul '12	e-mailronde				
2011.II.07.114	positief	31	1 aug '12	1 aug '12	13 jul '11				1
2011.II.08.115	intentie pos., ambt. mogelijk	31	1 dec '12		17 aug '11	15, 31, 9		1	
2011.II.08.115	positief	31	1 dec '12	1 sep '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.08.115	positief voor wijziging	31	1 dec '12	1 sep '12	proefdier-deskundige				1
2011.II.08.116	aangehouden	31	1 aug '12		17 aug '11	39, 19		1	
2011.II.08.116	positief voor pi-31 lot met voorw.		1 aug '12	1 okt '12	21 sep '11	37			1
2011.II.08.117	positief	37	1 sep '12	1 sep '12	17 aug '11				1
2011.II.08.118	positief	37	1 sep '12	1 sep '12	17 aug '11				1
2011.II.08.118	positief voor wijziging	37	1 sep '12	1 sep '12	proefdier-deskundige				1
2011.II.08.119	positief	8	1 sep '12	1 sep '12	17 aug '11				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.II.08.120	positief	37	1 sep '12	1 sep '12	17 aug '11				1
2011.II.08.120	positief voor wijziging	37	1 sep '12	1 sep '12	proefdier-deskundige				1
2011.II.08.121	positief	37	1 sep '12	1 sep '12	17 aug '11				1
2011.II.08.121	positief voor wijziging	37	1 sep '12	1 sep '12	proefdier-deskundige				1
2011.II.08.122	positief met opmerking	37	1 sep '12	1 sep '12	17 aug '11	33			1
2011.II.08.122	positief reeds gegeven	37	1 sep '12	1 sep '12	21 sep '11				1
2011.II.08.123	overname advies DEC-Consult			1 jul '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.08.124	overname advies DEC-Consult			1 jul '12	27 jul '11				1
2011.II.08.124	voorl. positief voor wijziging			1 jul '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.08.124	positief voor wijziging			1 jul '12	21 sep '11				1
2011.II.08.125	aangehouden	36	15 sep '12		17 aug '11	9		1	
2011.II.08.126	positief	33	1 jan '13	1 sep '12	17 aug '11				1
2011.II.08.127	intentie pos., ambt. mogelijk	33	1 sep '16		17 aug '11	9, 42, 15		1	
2011.II.08.127	positief	33	1 sep '16	1 sep '12	17 aug '11				1
2011.II.08.127	voorl. positief voor wijziging	33	1 sep '16	1 sep '12	ambtelijke afhandeling				
2011.II.08.127	positief voor wijziging	33	1 sep '16	1 sep '12	16 nov '11				1
2011.II.08.128	aangehouden	37	1 sep '12		17 aug '11	10		1	
2011.II.08.128	pos.C1, aangeh. C2, C3, C4, ambt.	37	1 sep '12	1 oktober 2012 voor C1	21 sep '11	14, 15, 24, 7		1	1
2011.II.08.128	positief voor C2, C3 en C4	37	1 sep '12	1 november 2012 voor C2, C3 en C4	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.08.129	positief met opmerking	33	1 sep '12	1 sep '12	17 aug '11	37			1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.II.08.130	intentie pos., ambt. mogelijk	37	1 sep '12		17 aug '11	9, 33		1	
2011.II.08.130	positief	37	1 sep '12	1 nov '12	17 aug '11				1
2011.II.08.131	positief	33	1 aug '12	1 sep '12	17 aug '11				1
2011.II.08.132	positief met vragen	33	1 dec '11	1 sep '12	17 aug '11	15			1
2011.II.08.132	positief reeds gegeven	33	1 dec '11	1 sep '12	21 sep '11				1
2011.II.08.133	positief met opmerkingen		1 sep '12	1 sep '12	17 aug '11	3			1
2011.II.08.133	positief voor wijziging		1 sep '12	1 sep '12	proefdier- deskundige				1
2011.II.08.133	positief voor wijziging		1 sep '12	1 sep '12	proefdier- deskundige				1
2011.II.08.133	positief voor wijziging		1 sep '12	1 sep '12	proefdier- deskundige				1
2011.II.08.134	intentie pos., ambt. mogelijk	1	1 sep '12		17 aug '11	9		1	
2011.II.08.134	positief	1	1 sep '12	1 okt '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.08.135	positief met opmerkingen	12	1 mrt '12	1 sep '12	17 aug '11	33, 18			1
2011.II.08.135	continuering vraag	12	1 mrt '12	1 sep '12	21 sep '11	18			1
2011.II.08.135	positief reeds gegeven	12	1 mrt '12	1 sep '12	16 nov '11				1
2011.II.08.136	positief	31	1 sep '12	1 sep '12	17 aug '11				1
2011.II.08.137	intentie pos., ambt. mogelijk	33	1 sep '12		17 aug '11	33, 14		1	
2011.II.08.137	positief	33	1 sep '12	1 sep '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.08.138	intentie pos., ambt. mogelijk	33	1 sep '12		17 aug '11	15		1	
2011.II.08.138	positief	33	1 sep '12	1 sep '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.08.139	positief	31	1 sep '12	1 sep '12	17 aug '11				1
2011.II.08.139	positief voor wijziging	31	1 sep '12	1 sep '12	proefdier- deskundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.II.08.140	positief met vraag en opm.	6	1 sep '12	1 sep '12	17 aug '11	9, 31			1
2011.II.08.141	positief	33	1 nov '12	1 sep '12	17 aug '11				1
2011.II.09.142	positief met opm. en voorw.	8	1 okt '11	1 okt '14	21 sep '11	15, 14, 37			1
2011.II.09.142	positief reeds gegeven	8	1 okt '11	1 okt '14	16 nov '11				1
2011.II.09.143	intentie pos., ambt. mogelijk	37	1 sep '11		21 sep '11	31		1	
2011.II.09.143	positief	37	1 sep '11	1 nov '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.09.144	positief met opm. en voorw.	33	1 okt '12	1 okt '12	21 sep '11	15, 38, 39			1
2011.II.09.144	positief reeds gegeven	33	1 okt '12	1 okt '12	16 nov '11				1
2011.II.09.144	positief voor wijziging	33	1 okt '12	1 okt '12	proefdier-deskundige				1
2011.II.09.145	positief	37	1 okt '12	1 okt '12	21 sep '11				1
2011.II.09.146	positief met vraag	31	1 sep '12	1 okt '11	21 sep '11	40			1
2011.II.09.146	positief reeds gegeven	31	1 sep '12	1 okt '11	21 sep '11				1
2011.II.09.146	positief voor wijziging	31	1 sep '12	1 okt '11	proefdier-deskundige				1
2011.II.09.146	positief voor wijziging	31	1 sep '12	1 okt '11	proefdier-deskundige				1
2011.II.09.147	positief met opmerking	33	1 okt '12	1 okt '12	21 sep '11	41			1
2011.II.09.148	positief	31	1 okt '12	1 okt '12	21 sep '11				1
2011.II.09.149	positief	37	1 okt '12	1 okt '12	21 sep '11				1
2011.II.09.150	positief	31	9 sep '12	1 okt '12	21 sep '11				1
2011.II.09.150	positief voor wijziging	31	9 sep '12	1 okt '12	proefdier-deskundige				1
2011.II.09.150	positief voor wijziging	31	9 sep '12	1 okt '12	proefdier-deskundige				1
2011.II.09.150	positief voor wijziging	31	9 sep '12	1 okt '12	7 dec '11				1
2011.II.09.151	positief met opmerking	5	1 sep '12	1 okt '12	21 sep '11	39			1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.II.09.151	positief reeds gegeven	5	1 sep '12	1 okt '12	16 nov '11				1
2011.II.09.151	positief voor wijziging	5	1 sep '12	1 okt '12	proefdier- deskundige				1
2011.II.09.152	positief	37	1 okt '12	1 okt '12	21 sep '11				1
2011.II.09.153	aangehouden	31	1 okt '12		21 sep '11	9		1	
2011.II.09.153	positief	31	1 okt '12	1 nov '12	19 okt '11				1
2011.II.09.153	positief voor wijziging	31	1 okt '12	1 nov '12	proefdier- deskundige				1
2011.II.09.153	positief voor wijziging	31	1 okt '12	1 nov '12	proefdier- deskundige				1
2011.II.09.153	positief voor wijziging	31	1 okt '12	1 nov '12	proefdier- deskundige				1
2011.II.09.154	positief met opmerkingen	33	1 okt '12	1 okt '12	21 sep '11	14			1
2011.II.09.154	positief reeds gegeven	33	1 okt '12	1 okt '12	16 nov '11				1
2011.II.09.155	aangehouden	37	1 okt '12		21 sep '11	39, 41, 2		1	
2011.II.09.155	positief	37	1 okt '12	1 dec '12	16 nov '11				1
2011.II.09.156	intentie pos., ambt. mogelijk	33	1 okt '12		21 sep '11	14, 9		1	
2011.II.09.157	aangehouden	33	1 jan '12		21 sep '11	19		1	
2011.II.09.157	positief	33	1 jan '12	1 nov '12	19 okt '11				1
2011.II.09.157	positief voor wijziging	33	1 jan '12	1 nov '12	proefdier- deskundige				1
2011.II.09.157	positief voor wijziging	33	1 jan '12	1 nov '12	proefdier- deskundige				1
2011.II.10.158	positief	31	1 nov '12	1 nov '12	19 okt '11				1
2011.II.10.159	intentie pos., ambt. mogelijk	33	1 nov '12		19 okt '11	28, 14		1	
2011.II.10.159	positief	33	1 nov '12	1 jan '13	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.10.161	positief met opmerking	33	1 mei '12	1 nov '12	19 okt '11	15			1
2011.II.10.161	positief reeds gegeven	33	1 mei '12	1 nov '12	16 nov '11				1
2011.II.10.161	positief voor wijziging	33	1 mei '12	1 nov '12	proefdier- deskundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.II.10.161	positief voor wijziging	33	1 mei '12	1 nov '12	proefdier-deskundige				1
2011.II.10.162	positief	1	1 nov '12	1 nov '12	19 okt '11				1
2011.II.10.163	intentie pos., ambt. mogelijk	33	1 nov '12		19 okt '11	31, 28		1	
2011.II.10.163	positief	33	1 nov '12	1 dec '12	19 okt '11				1
2011.II.10.164	positief	37	1 dec '12	1 nov '12	19 okt '11				1
2011.II.10.165	positief	33	1 feb '12	1 nov '12	19 okt '11				1
2011.II.10.165	positief voor wijziging	33	1 feb '12	1 nov '12	proefdier-deskundige				1
2011.II.10.166	intentie pos., ambt. mogelijk	31	1 dec '12		19 okt '11	8, 28, 31, 15, 14		1	
2011.II.10.166	positief	31	1 dec '12	1 dec '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.10.166	positief voor wijziging	31	1 dec '12	1 dec '12	proefdier-deskundige				1
2011.II.10.167	intentie pos., ambt. mogelijk	31	1 nov '15		19 okt '11	9, 15, 14		1	
2011.II.10.167	positief voor C1, C3 en C4, ambtelijk afhandelen voor C2	31	1 nov '15	1 dec '12	19 okt '11				1
2011.II.10.167	positief voor C2	31	1 nov '15	1 jan '13	19 okt '11				1
2011.II.10.168	intentie pos., ambt. mogelijk	31	1 dec '14		19 okt '11	9, 14		1	1
2011.II.10.168	pos. adv. C1 + C2, int. pos. C3, ambt.	31	1 dec '14	1 dec '12	ambtelijke afhandeling	14			1
2011.II.10.168	positief voor C3 met voorw.	31	1 dec '14	1 jan '13	ambtelijke afhandeling	37			1
2011.II.10.169	intentie pos., ambt. mogelijk	37	1 nov '12		19 okt '11	9, 14		1	
2011.II.10.169	positief	37	1 nov '12	1 nov '12	19 okt '11				1
2011.II.10.170	overname advies DEC-Consult			1 nov '12	ambtelijke afhandeling				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen*	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.II.10.171	overname advies DEC- Consult		1 nov '12	1 nov '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.10.172	overname advies DEC- Consult			1 dec '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.11.173	positief met opmerking	29	1 dec '14	1 dec '12	16 nov '11	3			1
2011.II.11.174	positief	33	1 mrt '13	1 dec '12	16 nov '11				1
2011.II.11.175	positief met vragen	33	1 dec '12	1 dec '12	16 nov '11	8, 27, 39			
2011.II.11.176	intentie pos., ambt. mogelijk	31	1 jan '13		16 nov '11	7, 39, 16		1	
2011.II.11.177	aangehouden	36	23 dec '12		16 nov '11	14, 7, 15, 18, 3		1	
2011.II.11.177	continuering aanhouden	36	23 dec '12		7 dec '11	14		1	
2011.II.11.178	intentie pos., ambt. mogelijk	31	31 okt '12		16 nov '11	31, 15, 18		1	
2011.II.11.178	positief	31	31 okt '12	1 dec '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.II.11.179	positief met vraag	11	1 mrt '12	1 dec '12	16 nov '11	41			1
2011.II.11.180	positief met vragen en opm.	1	29 feb '12	1 dec '12	16 nov '11	33, 14			1
2011.II.12.181	aangehouden	36	1 nov '13		7 dec '11	7, 14, 39, 14		1	
2011.II.12.181	positief	36	1 nov '13	1 jan '13	Emailronde leden kamer II				1
2011.II.12.182	positief	33	31 dec '12	1 jan '13	7 dec '11				1
2011.II.12.183	intentie pos., ambt. mogelijk	37	1 dec '12		7 dec '11	8, 15		1	
2011.II.12.184	positief	37	1 dec '12	1 jan '13	7 dec '11				1
2011.II.12.185	positief met vragen	33	1 feb '13	1 jan '13	7 dec '11	7, 15			1
2011.II.12.186	positief met opmerkingen	37	1 feb '13	1 jan '13	7 dec '11	15			1
2011.II.12.187	positief	31	1 mrt '13	1 jan '13	7 dec '11				1

Overzicht

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 v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2007									
2007.III.02.021/v9	positief voor wijziging	36	1 jun '09	1 mei '11	27 okt '10				1
2007.III.02.029	positief voor wijziging			1 aug '11	proefdier- deskundige			-	1
2007.III.02.030	positief voor wijziging	30		1 mei '11	proefdier- deskundige				1
2007.III.02.030	positief voor wijziging	30	1 mei '12	1 mei '11	27 apr '11				1
2007.III.01.036	intentie positief, ambt. mogelijk	37	1 jan '14		26 jan '11	31		1	
2007.III.01.036	positief	37	1 jan '14	1 feb '11	ambtelijke afhandeling				1
2007.III.03.049	positief voor wijziging	29	1 aug '11	1 nov '11	proefdier- deskundige				1
2007.III.03.052	continuering positief	29	doorlo- pend	1 jan '12	26 jan '11				1
2007.III.03.052	positief voor wijziging	29	doorlo- pend	1 jul '12	proefdier- deskundige				1
2007.III.03.053	continuering positief	29	1 aug '11	1 sep '13	28 sep '11				1
2007.III.05.073	intentie positief, ambt. mogelijk	37	1 jul '06		25 mei '11	41, 31, 15		1	
2007.III.05.073	positief	37	1 jul '06	1 jul '12	ambtelijke afhandeling				1
2007.III.06.081A	positief reeds gegeven	30	31 februari 2011	1 mar '11	26 jan '11				1
2007.III.06.081B	positief reeds gegeven	30	31 februari 2011	1 apr '11	26 jan '11				1
2007.III.06.081	positief met opmerkingen	30	31 mar '12	1 mar '12	23 feb '11	33, 18			1
2007.III.11.140	positief voor wijziging	29	1 dec '12	1 dec '10	proefdier- deskundige				1
2008									
2008.III.04.031	positief voor wijziging	29	onbekend	1 aug '11	proefdier- deskundige				1
2008.III.04.031	positief met opmerking	29	onbekend	1 aug '11	25 mei '11	33			1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2008.III.08.074	positief voor wijziging	29	1 sep '11	1 sep '11	proefdier- deskundige				1
2008.III.11.111	positief voor wijziging		1 nov '12	1 nov '12	proefdier- deskundige				1
2008.III.11.111	positief voor wijziging		1 nov '12	1 nov '12	proefdier- deskundige				1
2008.III.11.114	positief voor wijziging	30	1 dec '11	1 jul '12	proefdier- deskundige				1
2009									
2009.III.02.018	positief voor wijziging	37	1 mei '11	1 sep '11	proefdier- deskundige				1
2009.III.02.018	positief met vragen en voorw.	37	1 jul '14	1 jul '14	22 jun '11	14, 37			1
2009.III.02.018	positief reeds gegeven	37	1 jul '14	1 jul '14	24 aug '11				1
2009.III.02.018	positief voor wijziging	37	1 jul '14	1 jul '14	28 sep '11				1
2009.III.05.039	positief voor wijziging	19	1 mar '11	1 jun '11	26 jan '11				1
2009.III.05.039	positief voor wijziging	19	1 mar '11	1 dec '11	25 mei '11				1
2009.III.07.062	positief voor wijziging	29	1 okt '10	1 sep '11	26 jan '11				1
2009.III.07.062	positief voor wijziging	29	1 okt '10	1 sep '11	proefdier- deskundige				1
2009.III.07.062	positief voor wijziging	29	1 okt '10	1 sep '11	proefdier- deskundige				1
2009.III.08.067	positief met opmerking			1 sep '12	24 aug '11	41			1
2009.III.08.083	positief voor wijziging	29	1 aug '12	1 aug '12	27 apr '11				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	cont. positief met opm.	29	1 aug '12	1 sep '12	28 sep '11	33, 41			1
2009.II.09.090	positief voor wijziging	31	1 okt '11	1 okt '12	proefdier- deskundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2009.III.09.092	positief voor wijziging		1 apr '12	1 apr '12	proefdier- deskundige				1
2009.III.09.093	positief voor wijziging	3	1 okt '12	1 okt '12	28 sep '11				1
2009.III.10.098	positief voor wijziging	30	1 dec '12	1 dec '11	proefdier- deskundige				1
2009.III.10.098	positief voor wijziging	30	1 dec '12	1 dec '12	proefdier- deskundige				1
2009.III.10.100	positief voor wijziging	5	1 okt '11	1 okt '11	proefdier- deskundige				1
2009.III.10.100	positief voor wijziging	5	1 okt '11	1 dec '12	proefdier- deskundige				1
2009.III.11.112	pos. adv. met opm., vraag en voorw.	33	medio 2012	1 feb '12	26 jan '11	9, 41			1
2009.III.11.112	positief reeds gegeven	33	medio 2012	1 feb '12	23 feb '11				1
2009.III.11.112	positief voor wijziging	33	medio 2012	1 feb '12	proefdier- deskundige				1
2009.III.11.112	positief reeds gegeven	33	medio 2012	1 feb '12	ambtelijke afhandeling				1
2009.III.11.112	voorl. positief voor wijziging	33	medio 2012	1 feb '12	advies leden kamer I				1
2009.III.11.112	positief voor wijz. met opm.	33	medio 2012	1 feb '12	25 mei '11	26, 19			1
2009.III.11.112	intentie positief, ambt. mogelijk	33	medio 2012	1 feb '12	25 mei '11	31		1	
2009.III.11.112	positief voor wijziging	33	medio 2012	1 feb '12	ambtelijke afhandeling				1
2009.III.11.112	positief voor wijziging	33	medio 2012	1 feb '12	proefdier- deskundige				1
2009.III.11.112	positief voor wijziging	33	medio 2012	1 feb '12	proefdier- deskundige				1
2009.III.11.112	positief voor wijziging	33	medio 2012	1 feb '12	proefdier- deskundige				1
2009.III.11.112	positief voor wijziging	33	medio 2012	1 feb '12	proefdier- deskundige				1
2009.III.11.112	positief voor wijziging	33	medio 2012	1 apr '12	proefdier- deskundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2009.III.11.115	voorl. positief voor wijziging	33	1 dec '10	1 aug '11	ambtelijke afhandeling				1
2009.III.11.115	positief voor wijziging	33	1 dec '10	1 nov '11	27 apr '11				1
2009.III.12.118	positief met opmerking	30	einde 2011	1 jun '12	25 mei '11	41			1
2009.III.12.118	positief reeds gegeven	30	einde 2011	1 jun '12	22 jun '11				
2009.III.12.118	intentie pos. kl. wijz., ambt. mogelijk	30	einde 2011	1 jun '12	23 nov '11	14, 15		1	
2009.III.12.118	positief voor wijziging	30	einde 2011	1 jun '12	ambtelijke afhandeling				1
2009.III.12.123	positief voor wijziging	5	1 jan '12	1 jan '12	23 feb '11				1
2009.III.12.124	positief voor wijziging	5	1 jan '11	1 feb '12	proefdier- deskundige				1
2009.III.12.124	positief voor wijziging	5	1 jan '11	1 feb '12	proefdier- deskundige				1
2009.III.12.124	positief voor wijziging	5	1 jan '11	1 feb '12	proefdier- deskundige				1
2009.III.12.124	positief voor wijziging	5	1 jan '11	1 feb '12	proefdier- deskundige				1
2010									
2010.III.01.004	positief voor wijziging	30	1 apr '13	1 feb '12	27 apr '11				1
2010.III.01.008	voorl. positief voor wijziging	33		1 aug '11	proefdier- deskundige				1
2010.III.01.008	positief voor wijziging	33		1 aug '11	23 feb '11				1
2010.III.01.008	positief voor wiz. met vragen	33		1 aug '11	23 mar '11	14			1
2010.III.01.013	positief voor wijziging	30		1 apr '12	23 mar '11				1
2010.III.01.015	positief voor wijziging	33	1 feb '11	1 aug '11	proefdier- deskundige				1
2010.III.02.023	positief voor wijziging	33		1 aug '11	23 mar '11				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2010.III.02.025	positief voor wijziging	33	begin 2011	1 apr '11	proefdier-deskundige				1
2010.III.02.025	positief voor wijziging	33	begin 2011	1 jun '11	proefdier-deskundige				1
2010.III.02.025	intentie positief, ambt. mogelijk	33	medio 2012		23 mar '11	14, 31		1	
2010.III.02.025	positief	33	medio 2012	1 jun '12	ambtelijke afhandeling				1
2010.III.02.028	aangehouden kleine wijziging	33	1 sep '10	1 apr '11	23 mar '11			1	
2010.III.02.028	positief voor wijziging	33	1 sep '10	1 apr '12	25 mei '11				1
2010.III.02.030	positief reeds gegeven	37	31 jan '11	1 mar '11	26 jan '11				1
2010.III.02.034	positief voor wijziging	33	1 jan '13	1 jul '11	proefdier-deskundige				1
2010.III.02.035	positief voor wijziging	30	1 mar '11	1 sep '11	23 mar '11				1
2010.III.02.035	positief voor wijziging	30	1 mar '11	1 mar '12	proefdier-deskundige				
2010.III.03.038	cont. positief met voorwaarde	1	1 feb '12	1 apr '12	26 mar '11	37			1
2010.III.03.039	positief voor wijziging		1 mei '12	1 mei '12	proefdier-deskundige				1
2010.III.03.042	positief voor wijziging	33	1 apr '10	1 apr '11	proefdier-deskundige				1
2010.III.03.042	positief	33		1 jun '12	25 mei '11				1
2010.III.03.050	positief voor wijziging	30	1 apr '11	1 sep '11	proefdier-deskundige				1
2010.III.03.050	positief voor wijziging	30	1 apr '11	1 jun '12	proefdier-deskundige				1
2010.III.03.051	positief voor wijziging	3	1 sep '11	1 apr '11	proefdier-deskundige				1
2010.III.03.051	positief voor wijziging	3	1 sep '11	1 apr '11	proefdier-deskundige				1
2010.III.03.055	positief voor wijziging	33	1 jul '11	1 apr '12	23 mar '11				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2010.III.04.056	positief voor wijziging		1 mei '12	1 mei '12	proefdier- deskundige				1
2010.III.04.057	voorl. positief voor wijziging	33	20 mei '11	1 jun '11	proefdier- deskundige				1
2010.III.04.057	positief voor wijziging	33	20 mei '11	1 jun '11	27 apr '11				1
2010.III.04.058	cont. positief met voor- waarde	29	onbekend	1 mei '13	23 mar '11	37			1
2010.III.04.059	positief voor wijziging	3		1 mei '11	proefdier- deskundige				1
2010.III.04.061	positief voor wijziging	30	1 apr '13	1 mei '12	27 apr '11				1
2010.III.04.061	positief voor wijziging	30	1 apr '13	1 mei '12	proefdier- deskundige				1
2010.III.05.063	positief voor wijziging	37	1 jul '11	1 jul '11	23 feb '11				1
2010.III.05.063	positief voor wijziging	37	1 jul '11	1 jul '11	proefdier- deskundige				1
2010.III.05.064	positief voor wijziging	33	1 jul '10	1 jun '12	25 mei '11				1
2010.III.05.066	continuering vraag		1 jul '10	1 jun '11	26 jan '11	39			1
2010.III.05.066	positief reeds gegeven	30	1 jul '10	1 jun '11	23 mar '11				1
2010.III.05.066	positief met vragen en voorw.	30	29 feb '12	1 feb '12	26 jan '11	3, 9, 39, 18			1
2010.III.05.066	positief reeds gegeven	30	29 feb '12	1 feb '12	ambtelijke afhandeling				1
2010.III.05.066	voorl. positief voor wijziging	30	29 feb '12	1 feb '12	ambtelijke afhandeling				1
2010.III.05.066	positief voor wijziging	30	29 feb '12	1 feb '12	25 mei '11				1
2010.III.05.066	positief voor wijziging	30	29 feb '12	1 feb '12	28 sep '11				1
2010.III.05.069	positief voor wijziging	30	1 jun '11	1 jun '11	proefdier- deskundige				1
2010.III.05.069	positief voor wijziging	30	1 jun '11	1 jun '12	27 apr '11				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2010.III.05.069	positief voor wijziging	30	1 jun '11	1 jun '12	27 apr '11				1
2010.III.06.071	positief voor wijziging	37	1 jul '11	1 jul '11	proefdier-deskundige				1
2010.III.06.073	positief voor wijziging	36	1 jun '17	1 jul '12	27 apr '11				1
2010.III.06.074	positief voor wijziging	3	1 aug '10	1 nov '11	proefdier-deskundige				1
2010.III.06.074	positief voor wijziging	3	1 aug '10	1 nov '11	proefdier-deskundige				
2010.III.06.074	positief voor wijziging	3	1 aug '10	1 nov '11	proefdier-deskundige				1
2010.III.06.074	positief voor wijziging	3	1 aug '10	1 nov '11	proefdier-deskundige				1
2010.III.06.074	positief voor wijziging	3	1 aug '10	1 nov '11	proefdier-deskundige				1
2010.III.06.074	positief voor wijziging	3	1 aug '10	1 nov '11	proefdier-deskundige				1
2010.III.06.074	positief voor wijziging	3	1 aug '10	1 nov '11	proefdier-deskundige				1
2010.III.06.074	positief voor wijziging	3	1 aug '10	1 nov '11	proefdier-deskundige				1
2010.III.06.074	positief voor wijziging	3	1 aug '10	1 nov '11	proefdier-deskundige				1
2010.III.06.075	positief voor wijziging	29	1 jul '10	1 okt '11	proefdier-deskundige				1
2010.III.06.075	positief voor wijziging	29	1 jul '10	1 okt '11	proefdier-deskundige				1
2010.III.06.075	positief voor wijziging	29	1 jul '10	1 jul '12	proefdier-deskundige				1
2010.III.06.076	positief voor wijziging	33	1 aug '10	1 aug '11	proefdier-deskundige				1
2010.III.07.079	positief voor wijziging	12	1 sep '10	1 dec '11	proefdier-deskundige				1
2010.III.07.083	voorl. positief voor wijziging	33	in 2011	1 okt '11	proefdier-deskundige				1
2010.III.07.083	positief voor wijziging	33	in 2011	1 okt '11	23 feb '11				1
2010.III.07.088	positief voor wijziging	30		1 aug '11	proefdier-deskundige				1
2010.III.07.088	positief voor wijziging	30		1 sep '11	proefdier-deskundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2010.III.07.092	positief voor wijziging	30		1 aug '11	23 mar '11				1
2010.III.07.092	positief voor wijziging	30		1 aug '12	13 jul '11				1
2010.III.07.092	positief voor wijziging	30		1 aug '12	26 okt '11				1
2010.III.07.092	positief voor wijziging	30		1 aug '12	proefdier- deskundige				1
2010.III.08.097	positief	30		1 aug '12	13 jul '11				1
2010.III.08.097	positief voor wijziging	30		1 aug '12	proefdier- deskundige				1
2010.III.08.097	positief voor wijziging	30		1 aug '12	proefdier- deskundige				1
2010.III.08.097	positief voor wijziging	30		1 aug '12	proefdier- deskundige				1
2010.III.08.098	positief voor wijziging	29	1 okt '15	1 nov '11	24 aug '11				1
2010.III.08.099	positief voor wijziging	3	1 sep '11	1 okt '11	proefdier- deskundige				1
2010.III.08.099	positief voor wijziging	3	1 sep '11	1 jan '12	proefdier- deskundige				1
2010.III.08.099	positief voor wijziging	3	1 sep '11	1 jan '12	proefdier- deskundige				1
2010.III.08.099	positief voor wijziging	3	1 sep '11	1 jan '12	proefdier- deskundige				1
2010.III.08.099	positief voor wijziging	3	1 sep '11	1 jan '12	proefdier- deskundige				1
2010.III.08.101	positief voor wijziging	3	1 sep '11	1 okt '11	proefdier- deskundige				1
2010.III.08.102	positief voor wijziging	30	1 okt '11	1 okt '12	22 sep '10				1
2010.III.09.104	continuering vraag	3	1 sep '11	1 okt '11	23 mar '11	14			1
2010.III.09.104	positief reeds gegeven	3	1 sep '11	1 okt '11	27 apr '11				1
2010.III.09.104	positief voor wijziging	3	1 sep '11	1 okt '11	proefdier- deskundige				1
2010.III.09.107	positief voor wijziging	36	1 nov '11	1 nov '11	proefdier- deskundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2010.III.09.107	positief voor wijziging	36	1 nov '11	1 nov '12	proefdier- deskundige				1
2010.III.09.108	positief voor wijziging	33	1 nov '11	29 nov '11	proefdier- deskundige				1
2010.III.09.108	positief voor wijziging	33	1 nov '11	29 nov '11	proefdier- deskundige				1
2010.III.09.109	positief voor wijziging	33	1 nov '11	1 nov '12	proefdier- deskundige				1
2010.III.09.110	positief voor wijziging	33	1 nov '12	1 nov '12	proefdier- deskundige				1
2010.III.09.113	positief	5	1 jul '11	1 feb '12	ambtelijke afhandeling				1
2010.III.09.113	positief voor wijziging	5	1 jul '11	1 feb '12	proefdier- deskundige				1
2010.III.09.113	positief voor wijziging	5	1 jul '11	1 feb '12	proefdier- deskundige				1
2010.III.09.113	positief voor wijziging	5	1 jul '11	1 feb '12	proefdier- deskundige				1
2010.III.10.116	positief voor wijziging	5	1 nov '11	1 dec '11	proefdier- deskundige				1
2010.III.10.116	positief voor wijziging	5	1 nov '11	1 dec '11	proefdier- deskundige				1
2010.III.10.116	positief voor wijziging	5	1 nov '11	1 mei '12	proefdier- deskundige				1
2010.III.10.118	positief voor wijziging	30		1 nov '11	proefdier- deskundige				1
2010.III.10.119	positief voor wijziging	30	1 dec '11	1 dec '12	proefdier- deskundige				1
2010.III.10.119	positief voor wijziging	30	1 dec '11	1 dec '12	proefdier- deskundige				1
2010.III.10.120	positief voor wijziging	30	15 nov '11	1 nov '11	proefdier- deskundige				1
2010.III.10.120	positief voor wijziging	30	15 nov '11	1 nov '11	proefdier- deskundige				1
2010.III.10.120	positief voor wijziging	30	15 nov '11	1 nov '11	proefdier- deskundige				1
2010.III.10.120	positief voor wijziging	30	15 nov '11	15 nov '12	proefdier- deskundige				1
2010.III.10.122	positief voor wijziging	33	1 nov '11	1 nov '12	proefdier- deskundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2010.III.10.122	positief voor wijziging	33	1 nov '11	1 nov '12	proefdier- deskundige				1
2010.III.10.125	positief voor wijz. met opm.	5	1 nov '11	1 nov '11	22 jun '11	33, 18			1
2010.III.10.125	positief voor wijz. met opm.	5	1 nov '11	1 nov '11	22 jun '11	33, 18			1
2010.III.10.125	positief voor wijziging	5	1 nov '11	1 nov '11	22 jun '11				1
2010.III.10.125	int. pos. voor wijz., ambt. mogelijk	5	1 nov '11	1 nov '11	13 jul '11	7, 18, 33		1	
2010.III.10.125	positief voor wijziging	5	1 nov '11	1 nov '11	ambtelijke afhandeling				1
2010.III.10.125	positief voor wijziging	5	1 nov '11	1 feb '12	proefdier- deskundige				1
2010.III.11.130	positief reeds gegeven	33	1 dec '11	1 dec '11	26 jan '11				1
2010.III.11.133	positief voor wijziging	36	1 dec '10	1 dec '11	proefdier- deskundige				1
2010.III.11.133	positief reeds gegeven	36	1 dec '10	1 dec '11	23 nov '11				1
2010.III.11.134	continuering vraag	33	1 dec '11	1 dec '11	26 jan '11	27			1
2010.III.11.134	positief voor wijziging	33	1 dec '11	1 dec '11	proefdier- deskundige				1
2010.III.11.134	positief reeds gegeven	33	1 dec '11	1 dec '11	27 apr '11				1
2010.III.11.134	positief voor wijziging	33	1 dec '11	1 dec '11	proefdier- deskundige				1
2010.III.11.134	positief voor wijziging	33	1 dec '11	1 dec '11	proefdier- deskundige				1
2010.III.11.134	positief voor wijziging	33	1 dec '11	1 dec '11	proefdier- deskundige				1
2010.III.11.135	positief voor wijziging	33	1 dec '11	1 dec '11	proefdier- deskundige				1
2010.III.11.136	positief reeds gegeven	37	15 dec '11	1 dec '11	23 feb '11				1
2010.III.11.139	positief voor wijziging	5	1 jan '12	1 jan '12	proefdier- deskundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2010.III.12.140	positief reeds gegeven	3	1 feb '12	1 jan '12	23 mar '11				1
2010.III.12.141	positief met opmerking	36	15 jul '11	1 feb '12	ambtelijke afhandeling	18			1
2010.III.12.141	positief voor wijziging	36	15 jul '11	1 feb '12	proefdier- deskundige				1
2010.III.12.141	positief voor wijziging	36	15 jul '11	1 feb '12	proefdier- deskundige				1
2010.III.12.142	positief voor wijz. reeds geg.	11	1 mar '10	1 jan '12	26 jan '11				1
2010.III.12.143	positief reeds gegeven	30	onbekend	1 jan '12	26 jan '11				
2010.III.12.144	positief	30	1 dec '11	1 feb '12	ambtelijke afhandeling				1
2010.III.12.144	positief voor wijziging	30	1 dec '11	1 feb '12	proefdier- deskundige				1
2010.III.12.144	positief voor wijziging	30	1 dec '11	1 feb '12	proefdier- deskundige				1
2010.III.12.145	positief	33	1 dec '11	1 feb '12	26 jan '11				1
2010.III.12.146	positief	3	1 mar '12	1 feb '12	ambtelijke afhandeling				1
2010.III.12.146	positief voor wijziging	3	1 mar '12	1 feb '12	proefdier- deskundige				1
2010.III.12.146	positief voor wijziging	3	1 mar '12	1 feb '12	proefdier- deskundige				1
2010.III.12.147	positief reeds gegeven	37	in 2012	1 jan '12	26 jan '11				1
2011									
2011.III.01.001	positief met voorwaarde	30	1 mar '12	1 feb '12	26 jan '11	4, 37			1
2011.III.01.001	positief reeds gegeven	30	1 mar '12	1 feb '12	28 sep '11				1
2011.III.01.001	positief voor wijziging	30	1 mar '12	1 feb '12	proefdier- deskundige				1
2011.III.01.002	positief met opmerkingen	37	1 jan '12	1 feb '12	26 jan '11	28, 33, 41			1
2011.III.01.002	positief reeds gegeven	37	1 jan '12	1 feb '12	28 sep '11				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.III.01.003	positief met vragen en voorw.	37	31 dec '13	1 feb '14	26 jan '11	39, 41, 33, 37			1
2011.III.01.003	positief reeds gegeven	37	31 dec '13	1 feb '14	26 jan '11				1
2011.III.01.003	positief voor wijnz. met opm.	37	31 dec '13	1 feb '14	28 sep '11	33			1
2011.III.01.004	positief	33	1 mar '12	1 feb '12	26 jan '11				1
2011.III.01.004	positief voor wijziging	33	1 mar '12	1 feb '13	proefdier- deskundige				1
2011.III.01.005	positief met vragen en voorw.	33	1 mar '12	1 feb '12	26 jan '11	14, 15			1
2011.III.01.005	positief reeds gegeven	33	1 mar '12	1 feb '12	23 feb '11				1
2011.III.01.005	positief voor wijziging	33	1 mar '12	1 feb '13	proefdier- deskundige				1
2011.III.01.006	positief met opmerking	33	1 feb '12	1 feb '12	26 jan '11	33, 3			1
2011.III.01.006	positief reeds gegeven	33	1 feb '12	1 feb '12	23 feb '11				1
2011.III.01.006	positief voor wijziging	33	1 feb '12	1 feb '12	proefdier- deskundige				1
2011.III.01.007	positief met vragen en voorw.	33	1 feb '12	1 feb '12	26 jan '11	15, 7			1
2011.III.01.007	positief reeds gegeven	33	1 feb '12	1 feb '12	23 feb '11				1
2011.III.01.008	positief met voorwaarde	36	1 sep '13	1 feb '13	26 feb '11	37			1
2011.III.01.009	positief met vragen en voorw.	33	1 dec '11	1 feb '12	26 jan '11	8, 15, 9, 3			1
2011.III.01.009	positief reeds gegeven	33	1 dec '11	1 feb '12	23 feb '11				1
2011.III.01.010	positief	30	1 dec '13	1 feb '12	26 jan '11				1
2011.III.01.011	aangehouden	33	1 dec '11		26 jan '11	15, 9, 14		1	
2011.III.01.011	positief	33	1 dec '11	1 mar '12	23 feb '11				1
2011.III.01.011	positief voor wijziging	33	1 dec '11	1 mar '12	proefdier- deskundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.III.01.011	positief voor wijziging	33	1 dec '11	1 mar '12	proefdier-deskundige				1
2011.III.01.011	positief voor wijziging	33	1 dec '11	1 mar '12	proefdier-deskundige				1
2011.III.01.011	positief voor wijziging	33	1 dec '11	1 mar '12	proefdier-deskundige				1
2011.III.01.012	positief	30	1 mar '12	1 feb '12	26 jan '11				1
2011.III.01.012	positief voor wijziging	30	1 mar '12	1 mei '12	26 jan '11				1
2011.III.01.013	intentie positief, ambt. mogelijk	33	1 feb '11		26 jan '11	24		1	
2011.III.01.013	positief	33	1 feb '11	1 mar '12	26 jan '11				1
2011.III.01.013	positief voor wijziging	33	1 feb '11	1 mar '12	proefdier-deskundige				1
2011.III.01.014	positief met vraag	29	31 februari 2012	1 feb '12	26 jan '11	33			1
2011.III.01.014	positief reeds gegeven	29	31 februari 2012	1 feb '12	26 okt '11				1
2011.III.01.015	aangehouden	29	1 jan '14		26 jan '11	9		1	
2011.III.01.015	intentie positief, ambt. mogelijk	29	1 jan '14		23 feb '11	4, 17		1	
2011.III.01.015	positief	29	1 jan '14	1 apr '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.III.02.016	intentie positief, ambt. mogelijk	29	1 jan '14		23 feb '11	24, 26, 17		1	
2011.III.02.016	positief	29	1 jan '14	1 apr '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.III.02.017	positief met vraag en opm.	36	1 mar '12	1 mar '12	23 feb '11	3, 33			1
2011.III.02.018	positief	33	1 mar '11	1 mar '12	23 feb '11				1
2011.III.02.019	intentie positief, ambt. mogelijk	36	1 feb '13		23 feb '11	14, 26, 33, 18		1	
2011.III.02.019	positief	36	1 feb '13	1 apr '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.III.02.020	positief met vraag en opm.	33	1 jul '14	1 mar '12	23 feb '11	9, 28, 31			1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.III.02.020	positief reeds gegeven	33	1 jul '14	1 mar '12	27 apr '11				1
2011.III.02.021	aangehouden	33	1 mar '12		23 feb '11	9, 31, 38, 14		1	
2011.III.02.021	cont. aange- houden, ambt. mogelijk	33	1 mar '12		27 apr '11	9		1	
2011.III.02.021	positief	33	1 mar '12	1 jul '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.III.02.022	positief advies met vraag	37	1 mar '12	1 mar '12	23 feb '11	15			1
2011.III.02.022	intrekken positief	37	1 mar '12	1 mar '12	23 mar '11	10	1		
2011.III.02.022	intrekken positief	37	1 mar '12	1 mar '12	gespr. 30 maart 2011		1		
2011.III.02.022	intentie positief, ambt. mogelijk	37	1 mar '12		27 apr '11	19, 9		1	
2011.III.02.022	positief voor C1 en C2	37	1 mar '12	1 jun '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.III.02.022	intentie positief, ambt. mogelijk C3	37	1 mar '12		22 jun '11	19, 38, 37, 4		1	
2011.III.02.023	positief met opmerkingen	3	1 apr '12	1 mar '12	23 feb '11	15, 33			
2011.III.02.023	positief reeds gegeven	3	1 apr '12	1 mar '12	23 mar '11				1
2011.III.02.024	positief	33		1 mar '12	23 feb '11				1
2011.III.03.025	aangehouden	3	1 jan '12		23 mar '11	31, 14, 41		1	
2011.III.03.025	positief	3	1 jan '12	1 mei '12	27 apr '11				1
2011.III.03.025	positief voor wijziging	3	1 jan '12	1 mei '12	proefdier- deskundige				1
2011.III.03.025	positief voor wijziging	3	1 jan '12	1 mei '12	proefdier- deskundige				1
2011.III.03.025	positief voor wijziging	3	1 jan '12	1 mei '12	proefdier- deskundige				1
2011.III.03.026	positief	5	15 mei '11	1 apr '12	23 mar '11				1
2011.III.03.027	positief met vragen en voorw.	30	1 mei '12	1 apr '12	23 mar '11	7, 15			1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.III.03.027	positief reeds geg. met opm.	30	1 mei '12	1 apr '12	27 apr '11	4			1
2011.III.03.027	positief voor wijziging	30	1 mei '12	1 apr '12	proefdier-deskundige				1
2011.III.03.028	aangehouden	29	1 mei '12		23 mar '11	7, 31		1	
2011.III.03.028	positief met opmerking	29	1 mei '12	1 mei '12	27 apr '11	4			1
2011.III.03.028	positief voor wijz. met opm.	29	1 mei '12	1 mei '12	22 jun '11				1
2011.III.03.028	positief voor wijziging	29	1 mei '12	1 mei '12	proefdier-deskundige				1
2011.III.03.029	positief met opmerking	33	1 dec '11	1 apr '12	23 mar '11	39			1
2011.III.03.029	positief voor wijziging	33	1 dec '11	1 apr '12	27 apr '11				1
2011.III.03.029	positief reeds gegeven	33	1 dec '11	1 apr '12	28 sep '11				1
2011.III.03.030	positief met vraag en opm.	33	1 apr '13	1 apr '12	23 mar '11	40, 15			1
2011.III.03.030	positief reeds gegeven	33	1 apr '13	1 apr '12	23 mar '11				1
2011.III.03.031	positief met opmerking	33	1 apr '12	1 apr '12	23 mar '11	39			1
2011.III.03.031	positief reeds gegeven	33	1 apr '12	1 apr '12	27 apr '11				1
2011.III.03.032	positief met opmerkingen	33	1 apr '12	1 apr '12	23 mar '11	41, 14			
2011.III.03.033	intentie positief, ambt. mogelijk	33	1 apr '12		23 mar '11	10, 37, 18, 14, 33		1	
2011.III.03.033	positief	33	1 apr '12	1 apr '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.III.03.034	positief met vraag	32	1 apr '12	1 apr '12	23 mar '11	14			1
2011.III.03.034	positief reeds gegeven	32	1 apr '12	1 apr '12	23 mar '11				1
2011.III.03.034	positief voor wijziging	32	1 apr '12	1 apr '12	proefdier-deskundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.III.03.035	intentie positief, ambt. mogelijk	30	1 apr '14		23 mar '11	7, 17		1	
2011.III.03.035	positief met opmerking	30	1 apr '14	1 mei '12	ambtelijke afhandeling	41			1
2011.III.03.035	positief voor wijziging	30	1 apr '14	1 mei '12	proefdier- deskundige				1
2011.III.03.035	positief voor wijziging	30	1 apr '14	1 mei '12	proefdier- deskundige				1
2011.III.03.035	positief voor wijziging	30	1 apr '14	1 mei '12	14 dec '11				1
2011.III.03.036	positief met vraag en opm.	3	1 apr '15	1 apr '12	23 mar '11	7, 27, 18			1
2011.III.03.036	positief reeds gegeven	3	1 apr '15	1 apr '12	23 mar '11				1
2011.III.03.037	intentie positief, ambt. mogelijk	3	1 mei '12		23 mar '11	39, 41, 14, 33		1	
2011.III.03.037	positief	3	1 mei '12	1 mei '12	23 mar '11				1
2011.III.03.037	positief voor wijziging	3	1 mei '12	1 mei '12	proefdier- deskundige				1
2011.III.03.038	positief met voorwaarde	30		1 apr '12	23 mar '11	14			1
2011.III.03.038	positief reeds gegeven	30		1 apr '12	22 jun '11				
2011.III.03.039	aangehouden		1 jul '11		23 mar '11	14, 28, 7, 33, 17		1	
2011.III.03.039	positief met opmerking		1 jul '11	1 mei '12	27 apr '11	17			1
2011.III.03.039	positief reeds gegeven		1 jul '11	1 mei '12	23 nov '11				1
2011.III.03.039	aangehouden voor wijziging		1 jul '11	1 mei '12	23 nov '11	31, 27		1	
2011.III.03.040	positief			16 feb '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.III.04.041	intentie positief, ambt. mogelijk	33	1 mei '12		27 apr '11	7		1	
2011.III.04.041	positief	33	1 mei '12	1 jun '12	ambtelijke afhandeling				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.III.04.042	positief met vragen	5	1 mei '12	1 mei '12	27 apr '11	9, 4			1
2011.III.04.042	positief reeds gegeven	5	1 mei '12	1 mei '12	25 mei '11				1
2011.III.04.042	positief voor wijziging	5	1 mei '12	1 mei '12	proefdier-deskundige				1
2011.III.04.042	positief voor wijziging	5	1 mei '12	1 mei '12	proefdier-deskundige				1
2011.III.04.042	positief voor wijziging	5	1 mei '12	1 mei '12	proefdier-deskundige				1
2011.III.04.043	positief	33	1 mei '12	1 mei '12	27 apr '11				
2011.III.04.044	positief met vraag	37	1 mei '12	1 mei '12	27 apr '11	15			1
2011.III.04.044	positief voor wijziging	37	1 mei '12	1 mei '12	proefdier-deskundige				1
2011.III.04.045	positief met opmerkingen	33	1 jul '12	1 mei '12	27 apr '11	39, 41, 9, 18			1
2011.III.04.045	positief reeds gegeven	33	1 jul '12	1 mei '12	13 jul '11				1
2011.III.04.045	positief voor wijziging	33	1 jul '12	1 mei '12	proefdier-deskundige				1
2011.III.04.046	positief met opmerkingen	3	1 jan '13	1 mei '12	27 apr '11	33			1
2011.III.04.046	positief reeds gegeven	3	1 jan '13	1 mei '12	22 jun '11				1
2011.III.04.047	positief met opmerkingen	29	1 jun '11	1 mei '12	27 apr '11	26, 9			1
2011.III.04.048	positief met opmerking	5	1 dec '11	1 mei '12	27 apr '11	33			1
2011.III.04.048	positief reeds gegeven	5	1 dec '11	1 mei '12	25 mei '11				1
2011.III.04.048	int. pos. voor wijz., ambt. mogelijk	5	1 dec '11	1 mei '12	13 jul '11			1	
2011.III.04.049	positief	30	15 mei '12	1 mei '12	27 apr '11				1
2011.III.04.049	positief voor wijziging	30	15 mei '12	1 mei '12	proefdier-deskundige				1
2011.III.04.049	positief voor wijziging	30	15 mei '12	1 mei '12	proefdier-deskundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.III.04.050	positief met opmerking	30	1 jun '12	1 mei '12	27 apr '11	4			1
2011.III.04.051	positief	30	1 mei '12	1 mei '12	27 apr '11				1
2011.III.05.052	overname advies DEC-Consult			18 apr '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.III.05.052	aangeh. voor wijz., ambt. mogelijk			18 apr '12	28 sep '11	14		1	
2011.III.05.052	positief voor wijziging			18 apr '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.III.05.053	positief met vraag en opm.	30	1 jul '12	1 jun '12	25 mei '11	15, 33, 18			1
2011.III.05.053	positief reeds gegeven	30	1 jul '12	1 jun '12	22 jun '11				1
2011.III.05.054	positief met opmerkingen	29	15 jun '12	1 jun '12	25 mei '11	4			1
2011.III.06.055	intentie positief, ambt. mogelijk	29			22 jun '11	39, 10, 15		1	
2011.III.06.055	positief	29		1 sep '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.III.06.056	positief met opmerkingen	3	1 aug '12	1 jul '12	22 jun '11				1
2011.III.06.057	aangehouden	3	31 dec '11		22 jun '11	41, 39, 28, 31, 15, 9		1	
2011.III.06.057	intentie positief, ambt. mogelijk	3	31 dec '11		24 aug '11	31, 15, 38, 18		1	
2011.III.06.058	intentie positief, ambt. mogelijk	5	1 mar '12		22 jun '11	9, 33		1	
2011.III.06.058	positief	5	1 mar '12	1 sep '12	22 jun '11				1
2011.III.06.059	positief met vragen	33	1 jun '13	1 jul '12	22 jun '11	9, 33			1
2011.III.06.059	positief reeds gegeven	33	1 jun '13	1 jul '12	24 aug '11				1
2011.III.06.059	positief voor wijziging	33	1 jun '13	1 jul '12	proefdier-deskundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.III.06.060	intentie positief, ambt. mogelijk	5	1 aug '12		22 jun '11	39, 15		1	
2011.III.06.060	positief met opmerking	5	1 aug '12	1 aug '12	ambtelijke afhandeling	41			1
2011.III.06.061	intentie positief, ambt. mogelijk	33	1 dec '11		22 jun '11	9, 37		1	
2011.III.06.061	positief	33	1 dec '11	1 aug '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.III.06.061	positief voor wijziging	33	1 dec '11	1 aug '12	30 nov '11				1
2011.III.07.062	positief	13	1 mar '12	1 aug '12	13 jul '11				1
2011.III.07.063	aangehouden	29	6 jul '05		13 jul '11	28, 18, 15, 31, 7, 3, 9		1	
2011.III.07.063	positief met voorwaarden	29	6 jul '05	1 sep '14	24 aug '11	37, 3			1
2011.III.07.063	positief reeds gegeven	29	6 jul '05	1 sep '14	26 okt '11				1
2011.III.07.063	positief voor wijziging	29	6 jul '05	1 sep '14	26 okt '11				1
2011.III.07.064	positief met opm. en voorw.	29	1 aug '12	1 aug '14	13 jul '11	37, 39, 9, 33			1
2011.III.07.065	positief met opm. en voorw.	29	1 aug '12	1 aug '14	13 jul '11	37, 39, 3			1
2011.III.07.065	positief voor 2 wijzigingen	29	1 aug '12	1 aug '14	13 jul '11				1
2011.III.07.065	positief reeds geg. met opm.	29	1 aug '12	1 aug '14	28 sep '11	3			1
2011.III.07.065	positief voor wijziging	29	1 aug '12	1 aug '14	proefdier- deskundige				1
2011.III.07.065	positief voor wijziging	29	1 aug '12	1 aug '14	proefdier- deskundige				1
2011.III.07.065	positief voor wijziging	29	1 aug '12	1 aug '14	proefdier- deskundige				1
2011.III.07.066	positief met opm. en voorw.	29	1 aug '14	1 aug '14	13 jul '11	37, 39, 18, 3, 31			1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.III.07.066	positief reeds gegeven	29	1 aug '14	1 aug '14	28 sep '11				1
2011.III.07.067	positief met opm. en voorw.	29	31 aug '14	1 aug '14	13 jul '11	3, 39, 14			1
2011.III.07.067	positief reeds gegeven	29	31 aug '14	1 aug '14	24 aug '11				1
2011.III.07.068	positief met opm. en voorw.	29	1 aug '14	1 aug '14	13 jul '11	37, 18			1
2011.III.07.068	positief reeds gegeven	29	1 aug '14	1 aug '14	28 sep '11				1
2011.III.07.069	positief met vragen	5	15 aug '12	1 aug '12	13 jul '11	3, 9, 24, 15			1
2011.III.07.069	positief reeds gegeven	5	15 aug '12	1 aug '12	28 sep '11				1
2011.III.07.070	positief met opmerkingen	30	1 aug '12	1 aug '12	13 jul '11	31, 37			1
2011.III.07.071	intentie positief, ambt. mogelijk	30	4 jul '05		13 jul '11	39, 7, 15		1	
2011.III.07.071	positief met opmerking	30	4 jul '05	1 aug '12	ambtelijke afhandeling	18			1
2011.III.07.071	positief reeds gegeven	30	4 jul '05	1 aug '12	28 september 2011				1
2011.III.07.071	positief reeds gegeven	30	4 jul '05	1 aug '12	proefdier- deskundige				1
2011.III.07.072	positief voor wijziging		1 jul '12	1 jul '12	13 jul '11				1
2011.III.08.073	intentie positief, ambt. mogelijk	37	1 mar '12		24 aug '11	9		1	
2011.III.08.073	positief	37	1 mar '12	1 sep '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.III.08.074	positief	36	31 aug '12	1 sep '12	24 aug '11				1
2011.III.08.075	positief		1 aug '12	1 sep '12	24 aug '11				1
2011.III.08.076	positief		31 aug '12	1 sep '12	24 aug '11				1
2011.III.08.077	positief met vraag	30	einde 2011	11 sep '12	24 aug '11	9			1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.III.08.078	positief met opmerkingen	30	15 sep '12	1 sep '12	24 aug '11	15, 18			1
2011.III.08.078	positief reeds gegeven	30	15 sep '12	1 sep '12	28 sep '11				1
2011.III.08.079	intentie positief, ambt. mogelijk	37	30 sep '11		24 aug '11	39, 8, 33, 14		1	
2011.III.08.079	positief met opm. en voorw.	37	30 sep '11	1 okt '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.III.08.080	intentie positief, ambt. mogelijk	5	1 sep '12		24 aug '11	14, 41, 9, 15			1
2011.III.08.080	positief	5	1 sep '12	1 okt '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.III.08.081	positief met opmerking	37	1 mar '12	1 sep '12	24 aug '11	41			1
2011.III.08.082	positief met vragen en opm.	12	1 jun '12	1 sep '12	24 aug '11	33, 9			1
2011.III.08.082	positief reeds gegeven	12	1 jun '12	1 sep '12	14 dec '11				1
2011.III.08.082	positief voor wijziging	12	1 jun '12	1 sep '12	proefdier-deskundige				1
2011.III.08.083	positief	33	1 sep '12	1 sep '12	24 aug '11				1
2011.III.08.084	positief	33	1 sep '12	1 sep '12	24 aug '11				1
2011.III.08.085	aangehouden	29	1 sep '12		24 aug '11	42, 39, 9, 33		1	
2011.III.08.086	intentie positief, ambt. mogelijk	5	1 sep '12		24 aug '11	9, 39		1	
2011.III.08.086	positief	5	1 sep '12	1 okt '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.III.08.087	positief met opmerking	36	1 jan '12	1 sep '12	24 aug '11	33			1
2011.III.08.087	positief reeds gegeven	36	1 jan '12	1 sep '12	28 sep '11				1
2011.III.08.087	positief voor wijziging	36	1 jan '12	1 sep '12	proefdier-deskundige				1
2011.III.08.087	positief voor wijziging	36	1 jan '12	1 sep '12	proefdier-deskundige				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.III.08.088	intentie positief, ambt. mogelijk	6	21 okt '11		24 aug '11	9		1	
2011.III.08.088	positief	6	21 okt '11	1 sep '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.III.08.088	positief voor wijziging	6	21 okt '11	1 sep '12	proefdier- deskundige				1
2011.III.08.088	positief voor wijziging	6	21 okt '11	1 sep '12	proefdier- deskundige				1
2011.III.08.089	positief	33	1 aug '12	1 sep '12	24 aug '11				1
2011.III.08.090	intentie positief, ambt. mogelijk	33	1 aug '12		24 aug '11	9		1	
2011.III.08.090	cont. intentie positief, ambt. mogelijk	33	1 aug '12		ambtelijke afhandeling	9		1	
2011.III.08.090	positief	33	1 aug '12	1 okt '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.III.08.091	intentie positief, ambt. mogelijk	5			24 aug '11	33, 9		1	
2011.III.08.091	positief	5		1 okt '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.III.08.091	positief voor wijziging	5		1 okt '12	proefdier- deskundige				1
2011.III.08.092	aangehouden	36	1 nov '11		24 aug '11	9, 39, 33		1	
2011.III.08.092	positief met opmerking	36	1 nov '11	1 okt '12	28 sep '11	7			1
2011.III.08.092	positief reeds gegeven	36	1 nov '11	1 okt '12	23 nov '11				F
2011.III.09.093	aangehouden	3	1 mei '12		28 sep '11	14, 15, 19		1	
2011.III.09.094	positief met vragen	37	1 jan '12	1 okt '12	28 sep '11	14, 33, 37			1
2011.III.09.095	intentie positief, ambt. mogelijk	29			28 sep '11	41, 15		1	
2011.III.09.095	positief	29		1 nov '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.III.09.096	aangehouden	11	1 feb '12		28 sep '11	14, 15, 24		1	
2011.III.09.096	positief	11	1 feb '12	1 nov '12	26 okt '11				1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.III.09.097	intentie positief, ambt. mogelijk	3	1 okt '12		28 sep '11	15, 14, 24		1	
2011.III.09.097	positief	3	1 okt '12	1 nov '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.III.09.098	intentie positief, ambt. mogelijk	30	31 dec '13		28 sep '11	14, 15, 24		1	
2011.III.09.098	positief met vraag	30	31 dec '13	1 nov '12	28 sep '11	15			1
2011.III.09.098	positief reeds gegeven	30	31 dec '13	1 nov '12	23 nov '11				1
2011.III.09.099	positief	11	9 dec '11	1 okt '12	28 sep '11				1
2011.III.09.100	aangehouden	33	1 aug '13		28 sep '11	14, 31		1	
2011.III.09.100	intentie positief, ambt. mogelijk	33	1 aug '13		26 okt '11	9		1	
2011.III.09.100	positief	33	1 aug '13	1 dec '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.III.09.101	positief	29		1 okt '12	28 sep '11				1
2011.III.09.102	positief met opmerking	36	31 okt '12	1 okt '12	28 sep '11	14			1
2011.III.09.102	positief reeds gegeven	36	31 okt '12	1 okt '12	23 nov '11				1
2011.III.10.103	positief met vraag	29	1 apr '12	1 nov '12	26 okt '11	9			1
2011.III.10.103	positief reeds gegeven	29	1 apr '12	1 nov '12	23 nov '11				1
2011.III.10.104	intentie positief, ambt. mogelijk	30	1 nov '12		26 okt '11	14, 33, 15		1	
2011.III.10.104	positief	30	1 nov '12	1 jan '13	ambtelijke afhandeling				1
2011.III.10.105	positief met vragen	3	1 jan '13	1 nov '12	26 okt '11	14, 15			1
2011.III.10.105	positief reeds gegeven	3	1 jan '13	1 nov '12	23 nov '11				1
2011.III.10.106	positief met voorwaarde	37	1 jan '13	1 nov '12	26 okt '11	28			1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.III.10.106	positief voor wijziging	37	1 jan '13	1 nov '12	proefdier-deskundige				1
2011.III.10.107	positief met opm. en voorw.	37	1 nov '14	1 nov '14	26 okt '11	14, 37			1
2011.III.10.108	positief met vraag	13	1 jul '12	1 nov '12	26 okt '11	9			1
2011.III.10.109	intentie positief, ambt. mogelijk	33	1 nov '12		26 okt '11	15, 18, 9		1	
2011.III.10.109	positief	33	1 nov '12	1 dec '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.III.10.110	positief met opmerking	30	1 dec '12	1 nov '12	26 okt '11	33			1
2011.III.10.110	positief reeds gegeven	30	1 dec '12	1 nov '12	23 nov '11				1
2011.III.10.111	intentie positief, ambt. mogelijk	5	1 nov '12		26 okt '11	14, 39, 15		1	
2011.III.10.111	positief	5	1 nov '12	1 dec '12	ambtelijke afhandeling				1
2011.III.10.112	intentie positief, ambt. mogelijk	33	1 nov '12		26 okt '11	9, 15, 14, 31		1	
2011.III.10.113	positief	26	31 aug '12	1 nov '12	26 okt '11				1
2011.III.11.114	positief	29	1 jan '15	1 dec '12	23 nov '11				1
2011.III.11.115	intentie positief, ambt. mogelijk	11	1 jun '12		23 nov '11	31, 14, 3		1	
2011.III.11.115	aanvraag ingetrokken	11	1 jun '12		23 nov '11		1		
2011.III.11.116	positief met vraag en opm.	37	1 apr '12	1 dec '12	23 nov '11	15			1
2011.III.11.116	positief reeds gegeven	37	1 apr '12	1 dec '12	14 dec '11				1
2011.III.11.116	positief voor wijziging	37	1 apr '12	1 dec '12	proefdier-deskundige				1
2011.III.12.117	aangehouden	37	1 feb '13		23 nov '11	7, 10, 14		1	
2011.III.12.117	positief met vragen	37	1 feb '13	1 jan '13	23 nov '11	8, 14			1

DEC-nummer	advies	doel	duur v/d proef	geldigheid	bespreking	voorwaarden/ opmerkingen	ingetr./ negatief	aanhouden intentie	positief
2011.III.12.118	aangehouden	12	30 jun '12		14 dec '11	10, 14, 15, 28, 41		1	
2011.III.12.119	positief met vragen	36	1 jan '13	1 jan '13	14 dec '11	14, 15			1
2011.III.12.120	intentie positief, ambt. mogelijk	36	1 dec '13		14 dec '11	41, 31, 15		1	
2011.III.12.121	positief met opmerking	33 en 36	1 dec '12	1 jan '13	14 dec '11	31			1
2011.III.12.122	intentie positief, ambt. mogelijk	33	1 jan '12		14 dec '11	14		1	
2011.III.12.122	positief	33	1 jan '12	1 jan '13	14 dec '11				1
2011.III.12.123	positief advies met vragen	37	1 mei '12	1 jan '13	14 dec '11	24, 15			1
2011.III.12.124	pos. adv. vr. C1+ C3, aangh. C2 + C4	30	31 jan '13	1 jan '13	14 dec '11	31, 14, 15		1	1
2011.III.12.125	positief met vraag	30	31 mar '12	1 jan '13	14 dec '11	7			1
2011.III.12.126	pos. adv. met vraag, opm. en voorw.	37	1 jan '14	1 jan '13	14 dec '11	14, 30, 15, 16			1
2011.III.12.127	positief met vragen en opm.	30		1 jan '13	14 dec '11	31, 15			1
2011.III.12.128	positief met voorwaarde	30	1 jan '13	1 jan '13	14 dec '11	16			1
2011.III.12.129	positief met opmerkingen	36	1 dec '12	1 jan '13	14 dec '11	39, 10, 14			1
2011.III.12.130	positief met opmerkingen	33	1 jan '13	1 jan '13	14 dec '11	15			1
2011.III.12.131	aangehouden	33	1 feb '13		14 dec '11	14, 15		1	
2011.III.12.132	positief	33	28 feb '13	1 jan '13	14 dec '11				1

Jaarverslag 2011

Dierexperimentencommissie Utrecht

voor vergunninghouders Universiteit Utrecht

en Universitair Medisch Centrum Utrecht

en een aantal kleinere vergunninghouders



Universitair Medisch Centrum
Utrecht



Universiteit Utrecht