

2011-3

Datum ontvangst DEC: 25 januari 2011
7 februari 2011 final

DEC nr: 3076 spoed

DIEREXPERIMENTENCOMMISSIE TNO

AANMELDINGSFORMULIER VOOR EEN NIEUW ONDERZOEKSPLAN

Dit formulier dient voor de uiterste inzendtermijn (zie Spider, cluster onderzoekers Art.9) volledig ingevuld **elektronisch** in het bezit te zijn van:

E-mail: [redacted]

Postadres:

[redacted]
[redacted]
[redacted]

telefoon: [redacted]

Kerngebied en locatie: [redacted]

ALGEMEEN

1. Onderzoeksplan

1.1. titel: Identification of genes and pathways that promote type 2 diabetes using a systems biology and two genetic backgrounds with different disease susceptibility

1.2. studienummer:

1.3. titel van het onderzoeksproject, waarvan deze dierproef deel uitmaakt (indien van toepassing): Enabling Technologies Systems Biology (ETSB)

2. Verantwoordelijk onderzoeker (ex art. 9 WOD): [redacted]

E-mail adres onderzoeker: [redacted]

Telefonisch bereikbaar tijdens DEC-vergadering onder telnr: [redacted]

Medewerkers (ex art. 9 WOD/ ex art. 12 WOD): [redacted]

Externe samenwerking (indien van toepassing):

3. Geplande aanvangsdatum onderzoeksplan: zo spoedig mogelijk & eind februari

(Opmerking: definitieve aanvangsdatum z.s.m. doorgeven aan de proefdierdeskundige o.v.v. DEC nr., via e-mail: [redacted])

Geplande duur van de onderzoeksplan: 6 maanden

Locatie waar dieren worden gehouden: [redacted]

4. Codenummers volgens VWA-registratie:

Groep	< kolommen >												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
0 wk	1	01	2	24	33	1	1	01	01	1	1	2	1
6 wk	1	01	2	48	33	1	1	01	01	1	1	2	1
12 wk	1	01	2	48	33	1	1	01	01	1	1	2	1
24 wk	1	01	2	48	33	1	1	01	01	1	1	3	1

RELEVANTIE

5. Welke concrete vraag/vragen wilt u met deze dierproef beantwoorden:

- What is the sequence of events leading to type 2 diabetes mellitus?
- What are the real underlying causes (and not symptoms) of type 2 diabetes mellitus (DM2)?
- How and in which tissue is inflammation evoked by high fat metabolic overload?
- What are the major functional modules (genes, pathways, networks) that control metabolic homeostasis (maintenance of health)? Are these modules generic or different per tissue?
- What are the major functional modules (key genes, pathways, networks) that promote onset and development of type 2 diabetes? Are these disease-related functional modules generic or are there differences between tissues?

6. Omschrijf het maatschappelijk en wetenschappelijk belang van dit onderzoeksplan:

6.a Maatschappelijk belang (meer dan één onderdeel kan van toepassing zijn):

6.a.1 Gezondheid mens/dier

Diabetes mellitus type 2 (DM2) is a complex multifactorial chronic metabolic disease that presents significant challenges to developing effective molecular diagnostics and successful therapies. We lack both a full understanding of its underlying mechanisms and the ability to personalize its diagnosis and treatment.

The limitations of our current reductionistic approaches to prevent and treat DM2 become more and more evident: DM2 is diagnosed in more than 70,000 new patients each year in the Netherlands and the total number of patients (in the Netherlands) is estimated to be meanwhile more than 1,000,000.

Systems Biology seems uniquely suited to unravel the regulatory networks controlling the evolution of DM2 and its complications over time and to provide novel leads for more efficient therapeutic solutions.

By definition systems biology integrates all components of biological processes to describe and evaluate a complete biological system. In this study, a time-resolved comprehensive dataset of the evolution of type 2 diabetes is generated in two mouse strains with different genetic background. One strain is susceptible to develop disease, while the other mouse strain is to a large extent protected. Systems biology will enable us to identify the difference in the metabolic response networks and to come up with new concepts to treat the real cause of the disease..

6.a.2 Economisch belang

6.a.3 Milieu belang

6.a.4 Maatschappelijk belang, anders dan 6.a.1-3

6.b Wetenschappelijk belang:

Reductionistic approaches are inadequate for understanding a complex disease such as DM2 with a network of interactions among several tissues and a multifactorial pathogenesis. A paradigm shift is needed wherein organisms are not considered as a collection of separate pieces, but viewed in an integrated manner. This will allow finding clues to optimally intervene in biological processes as a whole and much closer to the real underlying cause. By viewing the organism with a systems view, all types of interventions (life style, drug treatment) will become more effective. Here we will establish a comprehensive mouse systems biology data set that describes the evolution of DM2 and its complications in peripheral organs. This comprehensive dataset is shared among several groups (multidisciplinary effort) and will allow identification of the major disease-associated functional modules resulting in type 2 diabetes.

More specifically, we will compare the whole body response of two genetic backgrounds to high fat diet feeding, an established dietary inducer of DM2. The C57BL/6 background is susceptible to diabetic disease, while the Balb/c is able to cope with high fat metabolic stress and does not develop disease. A time resolved study will be performed to analyze the events leading to DM2 over time. To correct for the effect of aging, chow fed control groups are also included. The differential in the response of the strains to high fat diet (and independent of aging) will enable us to identify the real causes of DM2 and provide new concepts how to prevent and treat type 2 diabetes.

7. Is of wordt de wetenschappelijke kwaliteit van dit onderzoeksplan of het totale onderzoeksproject beoordeeld?

Zo ja, door welk daartoe aangewezen college, in welke context en met welk resultaat?

Zo nee, waarom niet?

Het onderzoeksplan is opgezet door ervaren medewerkers van TNO [REDACTED]. Het onderzoeksvoorstel is beoordeeld door de projectleden van het initiatief [REDACTED] en door de IBC van TNO.

PROEFOPZET

8. Wat is de aard van deze dierproef (meer dan 1 rondje kan van toepassing zijn):

- ☒ nieuw onderzoeksplan (ook bij gebruik van bestaande modellen met nieuwe behandeling/teststof)
- ☐ herhaling van reeds eerder aan DEC voorgelegd en uitgevoerd onderzoeksplan, DECnr.:
- ☐ proef op grond van wettelijke eisen, hierna te specificeren:
 - wettelijke eis:
 - testrichtlijn:
 - ☐ proef waarbij biotechnologische handelingen worden verricht zoals bedoeld in Art. 66 van de Gezondheids- en welzijnswet voor dieren
 - ☐ anders, n.l.:

9. Aan welke behandelingen worden de dieren onderworpen?

Omschrijf zodanig dat dit op het niveau van het individuele dier duidelijk wordt, met inbegrip van het tijdschema en de frequentie waarmee behandelingen worden uitgevoerd. Beschrijf

daarbij alle experimentele technieken waaraan de dieren worden onderworpen, met inbegrip van ingrepen, doseringstechnieken, euthanasietechnieken, enz.

Verwijs, voorzover van toepassing, naar standaardstudieplan voor de nadere uitwerking.

Considering the fact that differences in genetic background and in metabolic and inflammatory responsiveness will markedly influence development of insulin resistance/DM2 (as it is the case in humans), two distinct mouse strains will be used to cover this aspect.

Male C57BL/6 mice and male Balb/c mice represent two mouse strains with different immunological background that respond very differently to exogenous stimuli regarding development of insulin resistance and DM2.

The mice will be fed normal chow or a high fat (lard) diet and evaluated with respect to the dynamics and changes in plasma biomarkers, metabolic changes, tissue-specific disease development (vascular dysfunction, obesity, insulin resistance in various tissues, DM2) over time.

After 0, 6, 12 and 24 weeks mice will be sacrificed and tissues collected for analysis, including microarray analysis and newly developed metabolomics (to be developed within the ETSB project).

Briefly, the following activities will be carried out:

- Groups of male C57BL/6 and Balb/c mice will be fed normal chow or a DM2-inducing high fat (lard) diet (Research Diet D12451; 24% w/w Lard).
- Evaluation of the dynamics and changes in plasma biomarkers, metabolic changes, tissue-specific disease development (vascular dysfunction, obesity, insulin resistance, DM2, kidney dysfunction/nephropathy) over time.
- Insulin resistance will be assessed over time by HOMA-IR index, based on fasting insulin and fasting glucose. Furthermore, an oral glucose tolerance test (OGTT) will be performed in unanesthetized mice 2 weeks prior to sacrifice. After 4h fasting, mice will receive a glucose bolus injection (2 g/kg body weight, IP; volume: 0.1ml/20g bw). Blood samples (25 ul) will be collected at t=0, 15, 30, 60, 90 and 120 min post injection. The glucose tolerance test is a commonly used measurement for identification of glucose intolerance in humans and provides more information than HOMA-IR alone.
- Spot urine will be collected monthly from all animals (by fixation of the animal and collection of spontaneously urinated urine) and analyzed for albumin and creatinine levels (kidney dysfunction/nephropathy).
- Saliva (by fixation and allowing chewing on a cotton swap) and faeces (by 24h cage change and collection of faeces from bedding) will be collected for analysis of development of oral microbiological status (collaboration within ET-Systems Biology).
- After 0, 6, 12 and 24 weeks, mice will be sacrificed and tissues (liver, adipose tissues, muscle, pancreas, heart, kidneys, and eyes) will be collected for analysis, including microarray analysis and intra-tissue metabolomics.

Overview of groups

The chow fed groups represent the age-matched control groups for the high fat treated groups, i.e. the groups in which disease is induced by high fat diet feeding.

Gr	Strain	diet	duration	
1	C57BL/6	Chow	0 weeks	Healthy control (starting point)
2	Balb-c	Chow	0 weeks	Healthy control (starting point)
3	C57BL/6	Chow	6 weeks	age matched control
4	Balb-c	Chow	6 weeks	age matched control
5	C57BL/6	HFD	6 weeks	Early development of pre-diabetes
6	Balb-c	HFD	6 weeks	Early development of pre-diabetes
7	C57BL/6	Chow	12 weeks	age matched control

8	Balb-c	Chow	12 weeks	age matched control
9	C57BL/6	HFD	12 weeks	Early development of DM2
10	Balb-c	HFD	12 weeks	Early development of DM2
11	C57BL/6	Chow	24 weeks	age matched control
12	Balb-c	Chow	24 weeks	age matched control
13	C57B/L6	HFD	24 weeks	Advanced development of DM2
14	Balb-c	HFD	24 weeks	Advanced development of DM2

Diets:

- Chow (Ssniff® R/M-H) is the regular maintenance diet used at our facility and serves as control (main energy source is carbohydrate)
- Lard (Research Diets) D12451; 24% w/w Lard. The diet has been tested in previous experiments (e.g .DEC 2867, 2908) and this resulted in a diabetic state (elevated glucose and insulin levels) and elevated systemic plasma SAA and fibrinogen levels (an indicator of chronic inflammation).

10. Beschrijf de proefopzet en geef het proefschema bij voorkeur volgens onderstaand voorbeeld:

GROEP	BEHANDELING	BIOTECHNISCHE HANDELING(EN)	AANTAL	SEXE
Groep 1: C57BL/6 t=0	Geen	1 x wegen 1 x spoturine + speeksel 1 x Bloedafname (staartvene) na 4 uur vasten 1 x Orale Glucose tolerantie test (OGTT) Opofferen (CO ₂)	12	male
Groep 2: BALB-C t=0	Geen	1 x wegen 1 x spoturine + speeksel 1 x Bloedafname (staartvene) na 4 uur vasten 1 x Orale Glucose tolerantie test (OGTT) Opofferen (CO ₂)	12	male
Groep 3: C57BL/6 t=6w Chow	Geen	3 x Wegen (bi-weekly) 2 x Bloedafname (staartvene) na 4 uur vasten (t=0 en t=6w) 2 x spoturine + speeksel (t=0 en t=6w) 1 x Orale Glucose tolerantie test (OGTT) in week 4 Opofferen (CO ₂) op t=6w	12	male
Groep 4: BALB-C t=6w Chow	Geen	3 x Wegen (bi-weekly) 2 x Bloedafname (staartvene) na 4 uur vasten (t=0 en t=6w) 2 x spoturine + speeksel (t=0 en t=6w) 1 x Orale Glucose tolerantie test (OGTT) in week 4 Opofferen (CO ₂) op t=6w	12	male
Groep 5: C57BL/6	High fat diet	3 x Wegen (bi-weekly) 2 x Bloedafname (staartvene) na 4 uur vasten	12	male

t=6w HFD		(t=0 en t=6w) 2 x spoturine + speeksel (t=0 en t=6w) 1 x Orale Glucose tolerantie test (OGTT) in week 4 Opofferen (CO ₂) op t=6w		
Groep 6: BALB-C t=6w HFD	High fat diet	3 x Wegen (bi-weekly) 2 x Bloedafname (staartvene) na 4 uur vasten (t=0 en t=6w) 2 x spoturine + speeksel (t=0 en t=6w) 1 x Orale Glucose tolerantie test (OGTT) in week 4 Opofferen (CO ₂) op t=6w	12	male
Groep 7: C57BL/6 t=12w Chow	Geen	7 x Wegen (bi-weekly) 4 x Bloedafname (staartvene) na 4 uur vasten (t=0, t=4w, t=8w en t=12w) 4 x spoturine + speeksel (t=0, t=4w, t=8w en t=12w) 1 x Orale Glucose Tolerantie Test (OGTT) na 4 uur vasten in week 10 Opofferen (CO ₂) op t=12w	12	male
Groep 8: BALB-C t=12w Chow	Geen	7 x Wegen (bi-weekly) 4 x Bloedafname (staartvene) na 4 uur vasten (t=0, t=4w, t=8w en t=12w) 4 x spoturine + speeksel (t=0, t=4w, t=8w en t=12w) 1 x Orale Glucose Tolerantie Test (OGTT) na 4 uur vasten in week 10 Opofferen (CO ₂) op t=12w	12	male
Groep 9: C57BL/6 t=12w HFD	High fat diet	7 x Wegen (bi-weekly) 4 x Bloedafname (staartvene) na 4 uur vasten (t=0, t=4w, t=8w en t=12w) 4 x spoturine + speeksel (t=0, t=4w, t=8w en t=12w) 1 x Orale Glucose Tolerantie Test (OGTT) na 4 uur vasten in week 10 Opofferen (CO ₂) op t=12w	12	male
Groep 10: BALB-C t=12w HFD	High fat diet	7 x Wegen (bi-weekly) 4 x Bloedafname (staartvene) na 4 uur vasten (t=0, t=4w, t=8w en t=12w) 4 x spoturine + speeksel (t=0, t=4w, t=8w en t=12w) 1 x Orale Glucose Tolerantie Test (OGTT) na 4 uur vasten in week 10 Opofferen (CO ₂) op t=12w	12	male
Groep 11: C57BL/6	Geen	13 x Wegen (bi-weekly) 7 x Bloedafname (staartvene) na 4 uur vasten	12	male

t=24w Chow		(t=0, t=4, t=8, t=12, t=16, t=20 en t=24w) 7 x spoturine + speeksel (t=0, t=4, t=8, t=12, t=16, t=20 en t=24w) 1 x Orale Glucose Tolerantie Test (OGTT) na 4 uur vasten in week 22 Opofferen (CO ₂) op t=24w		
Groep 12: BALB-C t=24w Chow	Geen	13 x Wegen (bi-weekly) 7 x Bloedafname (staartvene) na 4 uur vasten (t=0, t=4, t=8, t=12, t=16, t=20 en t=24w) 7 x spoturine + speeksel (t=0, t=4, t=8, t=12, t=16, t=20 en t=24w) 1 x Orale Glucose Tolerantie Test (OGTT) na 4 uur vasten in week 22 Opofferen (CO ₂) op t=24w	12	male
Groep 13: C57BL/6 t=24w HFD	High fat diet	13 x Wegen (bi-weekly) 7 x Bloedafname (staartvene) na 4 uur vasten (t=0, t=4, t=8, t=12, t=16, t=20 en t=24w) 7 x spoturine + speeksel (t=0, t=4, t=8, t=12, t=16, t=20 en t=24w) 1 x Orale Glucose Tolerantie Test (OGTT) na 4 uur vasten in week 22 Opofferen (CO ₂) op t=24w	12	male
Groep 14: BALB-C t=24w HFD	High fat diet	13 x Wegen (bi-weekly) 7 x Bloedafname (staartvene) na 4 uur vasten (t=0, t=4, t=8, t=12, t=16, t=20 en t=24w) 7 x spoturine + speeksel (t=0, t=4, t=8, t=12, t=16, t=20 en t=24w) 1 x Orale Glucose Tolerantie Test (OGTT) na 4 uur vasten in week 22 Opofferen (CO ₂) op t=24w	12	male

11. Hoeveel dieren zullen in totaal worden gebruikt? Onderbouw dit aantal op basis van statistische parameters, literatuurgegevens of verwijs, indien van toepassing, naar proefopzet/standaard studieplan:

Indien reservedieren voor het onderzoeksplan worden bestemd, dient dit nader te worden gespecificeerd. Motiveer de noodzaak voor reservedieren en het aantal, en geef aan welke behandelingen deze dieren eventueel ondergaan.

Uit voorgaand onderzoek is gebleken dat een fasting plasma glucose en insuline, de belangrijkste uitlees parameters in plasma, de meeste spreiding laten zien na HFD. Om een significante verhoging van plasma glucose van 2.5 mM te laten zien met $p < 0.05$ (2-zijdig), power 0.8, is een groepsgrootte van $n=12$ minimaal nodig.

PROEFDIEREN, HUISVESTING EN VERZORGING

12. Welke diersoort, welk ras/stam en welke sexe worden gebruikt? Licht de gemaakte keuze toe:

N.B. indien sprake is van een transgene lijn, in Nederland gemaakt na 1 april 1997, dient hiervoor een vergunning door de Minister van LNV te zijn verleend. Specificeer bij vraag 8.

Er zullen mannelijke C57BL6 muizen en Balb/c muizen worden gebruikt. Het is bekend dat deze twee muizenstammen zeer verschillend reageren op een hoog vet dieet omdat deze muizenstammen een zeer verschillende immunologische achtergrond hebben. Deze verschillende achtergronden kunnen worden vergeleken met verschillende achtergronden in de humane setting die samen gaat met verschillende ontwikkeling van DM2 in de mens.

13. Wat is de herkomst van de dieren:

- ☒ aangekocht van proefdierfokker
- ☐ aangekocht elders, n.l.:
- ☐ overcomplete dieren
- ☐ eigen fok
- ☐ reeds eerder gebruikte proefdieren (geef aan in welk soort dierproef)
- ☐ anders, n.l.:

14. Wat is het eindpunt van de dierproef:

- ☒ euthanasie ten behoeve van de proef
- ☐ euthanasie na afloop van de proef
- ☐ gebruik voor een volgende proef
- ☐ andere vergunninghouder
- ☐ anders, n.l.:

15. Hoe worden de dieren gehuisvest en verzorgd?

Vermeld groepssamenstelling, kooitype, voedersysteem en andere zaken die relevant zijn voor het welzijn van de dieren.

Groepshuisvesting in macrolon bakken, max 4 muizen/bak, maar we streven erna om 3 per bak te huisvesten. Voer en water ad lib. Kooiverrijking

ONGERIEF

16. Beschrijf de aard van het ongerief:

Geef hierbij, gespecificeerd **per handeling** of mogelijk gevolg van doseringen, het ongerief dat de dieren waarschijnlijk ondergaan.

Groep(en) ¹	Aantal dieren ²	(be)handeling en effecten ³	Tijdsduur of frequentie ⁴	Verwachte mate van ongerief ⁵
1-2	24	wegen	1 maal	1
3-6	48	wegen	3 maal	1

7-10	48	wegen	7 maal	1
11-14	48	wegen	13 maal	1
1-2	24	Urine+speeksel	1 maal	1
3-6	48	Urine+speeksel	2 maal	1
7-10	48	Urine+speeksel	4 maal	1
11-14	48	Urine+speeksel	7 maal	1
1-2	24	Bloedafname na 4 uur vasten	1 maal	2
3-6	48	Bloedafname na 4 uur vasten	2 maal	2
7-10	48	Bloedafname na 4 uur vasten	4 maal	2
11-14	48	Bloedafname na 4 uur vasten	7 maal	3
1-14	168	Oral Glucose tolerantie test vasten	1 maal	3
1-14	168	Opofferen	1 maal	1

Toelichting:

- Vermeld op 1 regel alle proefgroepen waarbij het ongerief naar verwachting gelijk zal zijn als gevolg van de beschreven (be)handeling (kolom 3).
- Vermeld het aantal dieren dat met de onder 1 aangegeven groepen gemoeid is.
- Vermeld (be)handeling overeenkomstig vraag 9 en 10, vermeld tevens effecten die het gevolg zijn van de (be)handeling en die ongerief kunnen veroorzaken.
- Tijdsduur wordt in uren, dagen, weken (resp u, d, w) uitgedrukt. Frequentie heeft betrekking op het aantal maal dat een (be)handeling wordt verricht (b.v. bloedmonsters, gavage).
- Vermeld het ongerief dat verwacht wordt bij de (be)handeling of het behandel-effect.
Gebruik de codering:
Code 1: gering
Code 2: gering/matig
Code 3: matig
Code 4: matig/ernstig
Code 5: ernstig
Code 6: zeer ernstig
[Zeer ernstig ongerief is op wettelijke gronden niet toelaatbaar indien geen sprake is van essentiële belangen van de mens.]
- Vermeld bij vraag 17 het ongerief dat verwacht wordt t.g.v. alle (be)handelingen en effecten, die de omschreven groep(en) ondervinden met gebruikmaking van de codes onder punt 5 code 1 t/m 5.

17. Geef een inschatting van het totale verwachte ongerief voor het proefdier

Op basis van de tabel onder vraag 16 wordt per groep het totale ongerief geschat.

Groep(en) ¹	Aantal dieren ²	Totaal ongerief ⁶
1-14	168	3

18. Wat wordt gedaan om eventuele pijn, stress of ander ongerief te verminderen, respectievelijk te voorkomen?

Beschrijf hier anesthesie, pijnbestrijding, aangepaste huisvesting e.d.

Stress-/ pijnbestrijding voor de hier toegepaste biotechnische handelingen is niet wenselijk. Het onderzoek gericht is op het endocrine systeem en bloedparameters. Deze kunnen sterk beïnvloed worden door pijnstilling tijdens de proef waardoor de uitkomsten niet betrouwbaar zijn, met name de lipiden en vrije vetzuren. Het ongerief tijdens het nemen van een bloedmonster van de staartvene is vergelijkbaar met het ongerief dat anesthesie teweeg brengt (injectie plus ontwaken uit anesthesie) Dit is ook de reden waarom is gekozen voor het opofferen met CO₂.

19. Op welke indicatie (criteria!) worden dieren uit de proef genomen, dan wel voortijdig gedood?

Criteria procedures proefdieren #16, *Euthanasie bij proefdieren*

20. Zijn er bijkomende risico's te voorzien, en wat is de kans hierop?

Specificeer hier het risico op en de aard van mogelijke complicaties, in aanvulling op het antwoord op vraag 16 en in samenhang met de beantwoording van vraag 19.

Er worden geen specifieke risico's voorzien. Uit voorgaand onderzoek is gebleken dat de muizen het hoog vet dieet prima tolereren, als mede de bloedafnames en de OGTT.

ALTERNATIEVEN

21. Welke alternatieve methoden (in termen van vervanging, vermindering, verfijning), zowel *in vivo* als *in vitro*, bestaan voor deze dierproef?

Voor de complexe biologische processen en het identificeren van de netwerken die ten grondslag liggen aan DM2 bestaan op dit moment nog geen *in vitro* alternatieven. We zijn geïnteresseerd aan de weefsel-specifieke veranderingen tijdens het proces van DM2. Dit kan niet *in vitro* worden bestudeerd.

Geef aan, in relatie tot het antwoord op vraag 5 (doel van de proef), waarom alternatieven (in vivo én in vitro) in dit geval niet bruikbaar zijn:

Voor onderzoek aan (de ontwikkeling) van metabole ziekten zoals DM2 is een heel organisme nodig die beschikt over alle organen zoals lever, spieren, diverse vetdepots, pancreas, hersenen etc.

Geef ook aan in welke zin eventueel gebruik wordt gemaakt van alternatieve methoden:

22. Is info of advies gevraagd over alternatieve methoden aan:

O TNO-Netwerk voor Alternatieven, tel [REDACTED]

O Art. 14 functionaris ([REDACTED])

O Nationaal Centrum Alternatieven voor Dierproeven (tel. 030 - 253 21 63)

x elders, n.l.: Door bezoek aan congressen en lezen van literatuur houden wij ons op de hoogte van alternatieve methoden.

O zo nee; waarom niet:

ANDERE ASPEKTEN

23. Welke andere dan de hiervoor vermelde aspecten zijn naar uw mening voor de toetsing van deze dierproef door de DEC van belang?

Hier kan alle informatie aan de orde gesteld worden die u verder nog onder de aandacht van de Commissie wenst te brengen.

Geen.

24. Geef hieronder, indien van toepassing, toelichting op de door u in dit aanmeldformulier gebruikte afkortingen:

OGTT: Orale glucose tolerantie test

ETSB: Enabling technology Systems Biology

DM2: Type 2 diabetes mellitus

[REDACTED]
Onderzoeker

[REDACTED]
Expertisemanager

datum:

datum:

Na behandeling ontvangt de vergunninghouder het advies van de DEC TNO. Kopie van dit advies gaat tevens naar management en onderzoeker.