

Begeleidingsformulier aanvraag dierproef DEC- UM

Versie 2006

Aangepast voorblad

DECNR: 2011-148

Ontvangen: 14-02-2012

DEC datum goedkeuring#	Type aanvraag 2
	Nieuw

VROM/GGONR ³
DGM/SAS IG 07-103

LNV/CBDNR ⁴

Hoofdproject	CARIM	NUTRIM	Hersenen en gedrag	GROW	biomaterialen	Ander UM	Geen UM
--------------	-------	--------	--------------------	------	---------------	----------	---------

Deelproject			3.				
-------------	--	--	----	--	--	--	--

Financieel beheerder		Budgetnummer	30973530N
----------------------	--	--------------	-----------

Titel van het onderzoek: Veranderingen in gedragsfenotype in een nieuw type Alzheimer model muis

startdatum	01-02-2012	einddatum ⁹	01-02-2014	Duur van de proef ¹⁰ : 29dagen
------------	------------	------------------------	------------	---

Naam	Tel (+ Tel privé enkel VO, VVO en VM)	E-mailadres	Bevoegdheid ⁵	Cap. groep /afdeling
1. Verantwoordelijk onderzoeker (VO)			Art.9	
2. Vervanger VO (VVO)			Art.9	
3. Verantwoorde-lijk medewerker (VM) GGO ⁷			Art.9	
4. overige uitvoerenden			Art.12	

Diergroep	1	2
ctrl/exp/sham	exp	ctrl
Diersoort	muis	muis
Stam	C57Bl6	C57Bl6
Construct / mutatie ?	UBB ^{+/+}	Wild type
	APPSwe/PS1-dE9/UBB ^{+/+}	
Herkomst (leverancier) *	01	01
Aantal	13	13
Geslacht	m	m
Dieren immuuncompetent ?	ja	ja
Leeftijd/gewicht	6 months	6 months
Doel van de proef *	32	32
Belang van de proef *	01	01
Toxicologisch onderzoek *	01	01
Bijzondere technieken *	01	01
Anesthesie *	04	04
Pijnbestrijding *	01	01
Mate ongerief *	04	04
Toestand dier einde exp*	01	01

* VHI-coderingen zie bijlage

Verantwoording

Aanvraag dierproef DEC-UM

(kaders zijn licht flexibel, maar het geheel is max. 5 pag. versie 2006)

Titel: Veranderingen in gedragsfenotype in een nieuw type Alzheimer model muis**1. Doel van de proef.**

De ziekte van Alzheimer (AD) is een multifactoriële ziekte. Er wordt verondersteld dat een verstoorde afbraak van eiwitten sterk bijdraagt aan de ontwikkeling van AD. In de hersenen van AD patienten hopen zich eiwitten op in tangles en plaques. Eén van deze eiwitten is UBB⁺¹, een mutante vorm van ubiquitine. Wij willen begrijpen waarom dit eiwit zich tijdens deze neurodegeneratieve ziekten ophoopt, en het belang van het ubiquitine-proteasoom systeem (UPS) en het autophagie lysosomale systeem bij het opruimen van afwijkende eiwitten onderzoeken. Uit ons eerdere onderzoek is gebleken dat de ophoping van het UBB⁺¹ een duidelijk teken is voor verstoorde eiwitaafbraak. Recent is er door ons een transgene muis ontwikkeld die het humane UBB⁺¹ tot overexpressie brengt. Deze muis heeft inderdaad een geremd UPS, minder synaptische plasticiteit in de hippocampus, wat gepaard gaat aan neuron/synaps verlies en een gedragsfenotype (verslechterd ruimtelijk geheugen, Fischer et al., Neurobiol. Aging 30, 847-863, 2009).

Door kruising met een reeds eerder ontwikkeld model voor AD (met ontwikkeling van plaques), hebben wij een nieuw type muismodel ontwikkeld met twee kenmerken van AD (plaques en verstoorde eiwitaafbraak). Uit ons onderzoek bleek dat tegen onze verwachting in de plaque vorming juist verminderd is in deze triple transgene muis. Deze data zijn recent onderbouwd door metingen van de A β -42 nivo's. Deze bleken significant te zijn verlaagd in deze triple transgene muis. Daarom willen wij onderzoeken of deze veranderingen resulteren in een ander gedragsfenotype waarbij wij focussen op locomotorische activiteit en op cognitie (leer-en geheugentaken).

Het doel hiervan is om in de tijd gedragsveranderingen vast te stellen in een nieuw "Alzheimer muismodel" in een omgeving van proteasomale dysfunctie (o.i.v. UBB⁺¹) en verminderde plaque load.

In de vorige fear conditionering test, vonden we dat muizen een verminderd percentage "freezing" hadden in fear context geheugen in vergelijking met WT. Na 7 dagen werden de muizen opnieuw getest. Er was geen verandering in het percentage "freezing" in muizen. Dit suggereerde te weinig fear extinctie. We willen deze suggestie omzetten in bewijs. Daarom willen we dezelfde test uitvoeren met drie extra extinctie proeven. Dit zal ons inzicht geven in het effect van UBB⁺¹ op "fear memory" en "fear extinction", welke bij AD patienten vaak is terug te vinden als geheugen deficiëntie en angst.

2. Maatschappelijke relevantie en/of wetenschappelijk belang

De ziekte van Alzheimer (AD) is de meest voorkomende vorm van dementie en drukt zwaar op patiënt, familie, verzorgers en samenleving. In Nederland lijden momenteel 130.000 mensen aan de ziekte van Alzheimer. Het aantal zal de komende decennia verdriedubbelen. Het feit dat de meerderheid van de gevallen van deze ziekte sporadisch is, en dat er meerdere neuropathologische kenmerken zijn (A β in plaques, tau in tangles, cholinerge deficiënties) duidt er op dat meerdere processen op verschillende momenten verstoord kunnen raken. Het uiteenrafelen van deze processen, ook gedurende veroudering en in relatie tot gedragsveranderingen, zal wetenschappers een handvat kunnen geven interventies te ontwikkelen. Wij richten ons al enkele jaren op het ontstaan en opruimen van afwijkende eiwitten in neuronen zoals bij AD, en denken hiermee één van de verbindende processen te hebben geïdentificeerd. Het ontrafelen van de volgorde waarin de

verschillende vormen van pathologie ontstaan en een wisselwerking met elkaar hebben, zal een belangrijke bijdrage leveren aan het ontwikkelen van therapieën. Daarmee wordt de ziekte vertraagd waardoor patiënten pas later opgenomen hoeven te worden. Hierdoor ontstaat ook een sterke vermindering van kosten voor de samenleving.

3. Alternatieven

Een deel van het onderzoek binnen deze onderzoekslijn vindt plaats door middel van celkweek. De consequenties van deze interacties en processen die leiden tot een gedragsfenotype kunnen alleen getest worden in een diemodel. Uiteraard zullen we zo min mogelijk muizen gebruiken en de mate van ongerief laag houden, volgens de regels van de overheid. Ook zullen we zoveel mogelijk muizen gebruiken uit de back-up populatie van de fok.

4. Ethische afweging

Volgens de aanvrager staat de wetenschappelijke waarde van het onderzoek in relatie tot het aantal en ongerief van de proefdieren zoals beschreven in dit project. Dit met name vanwege het belang voor de mogelijke behandeling van de ziekte van Alzheimer.

Wetenschap

5. Wetenschappelijke onderbouwing

Het aantal mensen met de ziekte van Alzheimer (AD) zal zeer sterk stijgen in de komende twintig jaar. Momenteel zijn er in Nederland circa 130.000 AD patiënten.

De oorzaak van AD is tot nog toe onduidelijk. Veel onderzoek is verricht aan de erfelijke vormen van AD. Echter, in de meerderheid van AD patiënten is er geen familiale oorzaak aan te wijzen. Daarom moet er een ander mechanisme zijn dat bijdraagt aan de neurodegeneratie van het AD type.

(Van Leeuwen et al., Science 279, 242-247, 1998). Normaal wordt DNA, via mRNA vertaald in een eiwit met een specifieke functie. De productie van mRNA wordt geacht met weinig fouten te verlopen. Wij hebben echter bij AD gevonden dat neuronen in de hippocampus en cortex foutieve mRNA's (met een dinucleotide deletie) van genen, geassocieerd met AD, hebben. Deze foutieve RNA's worden vertaald in +1 eiwitten die accumuleren bij AD en niet bij controle patiënten. Eén van die eiwitten betreft het ubiquitine. Het ubiquitine is van groot belang bij diverse cellulaire processen zoals de snelle afbraak van eiwitten (bijv. transcriptie-factoren, abnormaal gevouwen eiwitten, Dit resulteert onder meer in het in stand houden van neuronale netwerken. Sindsdien is er gefocust op mutant ubiquitine (UBB⁺¹). UBB⁺¹ accumuleert in de plaques en tangles en remt de afbraak van eiwitten door het proteasoom, het axonale transport van mitochondria en induceert celdood (Dennissen et al., Neurodegenerative Diseases 7, 76-79, 2010). De volgende stap was het genereren van transgene UBB+1 muizen.

We gebruiken muizen (lijn). Deze muis vertoont accumulatie van UBB⁺¹ in de neuronen van cortex en hippocampus, een veranderd proteoom (o.m. eiwitten betrokken bij de energiebalans en bij axonaal transport), minder synaptische plasticiteit in de hippocampus gepaard gaande aan neuron/synaps verlies en een veranderd gedragsfenotype (verslecht contextueel geheugen, vastgesteld in de Morris Water maze en Fear conditioning). Er is echter geen duidelijke neuropathologie aangetoond in de (Fischer et al., Neurobiol. Aging 30, 847-863, 2009).

We willen onderzoeken wat de gevolgen zijn voor het gedragsfenotype. De muizen zullen geperfuseerd worden en er zal ondermeer gekeken worden naar de volgende eiwitten op gefixeerd materiaal: intracellulair A-beta, calbindin28K, NPY, GFAP, Iba-2, synaptophysin en GABA

(A)receptor subunit 2A.

6. Wetenschappelijke beoordeling

Dit Dec protocol is wetenschappelijk beoordeeld en goedgekeurd door de Scientific Advisory Board (SAB) van de Internationale Stichting Alzheimer Onderzoek ().

Proefdier

7. Proefdier keuze

7a. Soort, stam / herkomst / eindbestemming

De muizenlijn heeft een CamKII α promotor en bevat het UBB⁺¹ gen. Deze muizenlijn is

C57Bl6 achtergrond.

Als diermodel voor AD(= A β aggregatie in plaques) is gekozen voor muizen, omdat hier al een aantal diermodellen van aanwezig waren. Er zal gebruik worden gemaakt van zowel dieren met negatief als positief genotype. Dieren met een negatief genotype zijn gewone C57Bl6 muizen en zullen gebruikt worden als controle.

Wat is de uiteindelijke bestemming van het dier na de proef? Terminatie. Na een overdosis pentobarbital natrium zal intracardiale perfusie plaatsvinden, gevolgd door isolatie van de hersenen. De gefixeerde coupes zullen aangekleurd worden voor verschillende eiwitten.

7b. Sexe

Er wordt alleen met mannen gewerkt, omdat de invloed van de oestruscyclus bij vrouwtjes het aantal benodigde muizen vergroot.

7.c. Aantallen

Voor een onbetrouwbaarheid van de toets $\alpha = 0,05$ en een onderscheidingsvermogen van 80% is $F_{0,80} = 15,7$. Uit voorgaande experimenten in de vorige fear conditionering test is bekend dat het verschil tussen de groepen in fear conditioning $\mu_1 - \mu_2 = 24$.

$$n = 15,7 * 12 (1-12)/(24)^2 + 15,7$$

$$n = 12.102$$

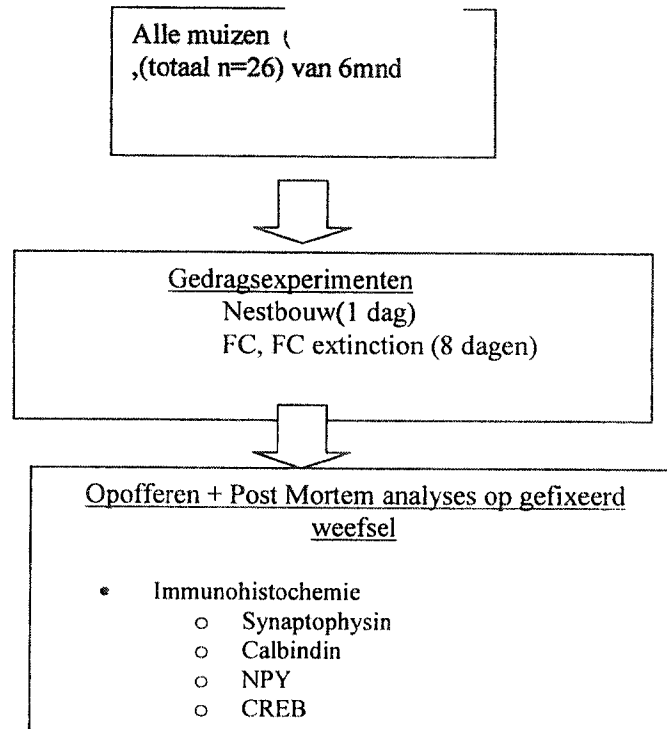
Uitvalspercentage C57Bl6 en ubb+1: 5%

$$(a-0.05a) = 12.102$$

$$a = 12.73$$

8. Experiment

- Eerder bleek uit het door het cpv verstrekte nestmateriaal (stukje papier) dat er verschillen waren in nestbouw tussen de experimentele groepen. Daarom willen we bij de muizen een nestbouw test toevoegen.



Omschrijving van de gedragstaken:

Fear conditioning (FC)

Fear conditioning is een associatieve leertaak waarbij aan de muis een neutrale geconditioneerde stimulus (CS) ondergaat die is gekoppeld aan een aversive niet-geconditioneerde stimulus (US, voetschok). De muizen leren dat de CS de US voorspelt en zullen specifieke gedragsresponsen zoals freezing vertonen als de CS alleen wordt gegeven. Daarnaast leren muizen de omgeving te associëren met de US., en zullen specifieke gedrags responsen vertonen indien ze in de nieuwe omgeving komen in afwezigheid van de CS. Wij onderzoeken conditioning naar zowel discrete (bijv. toon, amygdala afhankelijk) en multimodale (context, amygdala en hippocampus afhankelijk) sensorische stimulatie.

Postmortem analyse

Kwantificering van de mate van neuropathologie in de hippocampus en cortex zal worden gedaan in vibratoomcoupes van hersenen, na intracardiale perfusie met 4% gebufferde paraformaldehyde. Plaque hoeveelheid wordt vastgesteld na immunocytochemische kleuring met diverse A β antilicamen; 6E10, 4G8, 6F/3D. Voor de hoeveelheid synapsen wordt synaptophysine gebruikt en ook zal gekeken worden naar andere eiwitten. De anesthesie is pentobarbital natrium (150mg/kg) i.p.

De muizen worden apart gehuisvest en op de eerste dag worden 2 stukjes katoen (5x5cm Nestlets, Ancare, Bellmore, NY, USA) in de bak gelegd. De aanwezigheid en kwaliteit van het nest zullen 1 dag later beoordeeld worden. (Mohammed Filalia, Robert Lalonde. (2009), Age-related cognitive decline and nesting

Gedragsexperimenten

Fear conditioning.

Dag 1: Conditioning

De muis wordt in een transport bak uit de stal naar de experimenteer ruimte gebracht. Voor elke sessie wordt de Skinner box schoongemaakt met 70% ethanol om geuren van vorige dieren te maskeren. De muis wordt in de Skinner box geplaatst waarna het volgende programma wordt afgelopen.

t=120 sec: 70 dB tone (conditioned stimulus) voor 20 sec

t=138 sec: foot shock 0.75 mA voor 2 sec

t=140 sec: 58 sec inter-trial interval

t=198 sec: 70 dB tone (conditioned stimulus) voor 20 sec

t=216 sec: foot shock 0.75 mA voor 2 sec

t=218 sec: 58 sec inter-trial interval

t=276 sec: 70 dB tone (conditioned stimulus) voor 20 sec

t=294 sec: foot shock 0.75 mA voor 2 sec

t=296 sec: 58 sec inter-trial interval

t=354 sec: 70 dB tone (conditioned stimulus) voor 20 sec

t=372 sec: foot shock 0.75 mA voor 2 sec

t=374 sec: 58 sec inter-trial interval

t=432 sec: muis terug in transport bak, retour naar stal

Gedurende deze hele 7,5 min wordt "freezing" gedrag gescored in 2 sec. intervallen, de eerste 120 seconden dienen als baseline.

Dag 2 -5 en dag 8:

Context Test:

De muis wordt op dezelfde wijze naar de testkamer gebracht, 13 muizen van elke groep worden onder identieke omstandigheden in dezelfde skinner box geplaatst waarna ze gedurende 3 minuten geobserveerd worden voor freezing. Er wordt geen toon of schok gepresenteerd.

Tone (Cued) Test:

De andere 13 muizen van elke groep worden in dezelfde kamer, maar onder ander lichtpatroon, en andere orientatie in de Skinner box geplaatst waar echter een insert de bodem, zijkanten en dak maskeert. De box is van tevoren schoon gemaakt met verdunde azijn om ook een andere geur-context te maken.

t=120 sec: 4x70 dB tone (conditioned stimulus) voor 20 sec. Ook hier wordt gedurende de hele periode freezing gescoord.

9. Experimentele condities

9a. Anesthesie

Wijze van termineren: De dieren worden geanestheseerd met pentobarbital natrium (150mg/kg; intraperitoneaal) en geperfuseerd (zie perfusie SOP).

9b. Pijnbestrijding

Dit is bij eerdere experimenten niet nodig gebleken.

9c. Euthanasie en Humane eindpunten

Muizen worden voortijdig gedood bij ernstig of zeer ernstig ongerief score 5, door CO2/O2.

10a. Ongerief

Aard	Ernst	Duur	Frequentie
Individual housing	3	29 dagen	Gedurende hele experiment
Footshock	4	2seconds	4
Fear conditioning box	3	7min	6
Perfusion Na <i>i.p</i> injection	4	10min maar dood Na overdosis pentobarbital	1

Totaal ongerief: 04

10b. Welzijnsevaluatie

Op het NIN (Amsterdam) zijn geen extremen met deze testen gevonden.

11. Verzorging en huisvesting

I.v.m. gedragstesten dienen de muizen individueel gehuisvest te zitten op omgekeerd dag-nacht ritme.

12. Deskundigheid

Alle personen hebben de art. 9 of art.12 status.

13. Standard Operation Procedures (SOP)

De perfusie SOP is bijgevoegd.

Relevante literatuur

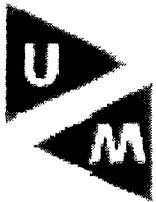
- Minkeviciene et al., Amyloid-Induced Neuronal Hyperexcitability Triggers Progressive Epilepsy, J. Neuroscience 29, 3453-3462, 2009
- Fischer et al., Long-term proteasome dysfunction in the mouse brain results in Alzheimer-related proteomic changes and in memory deficits, Neurobiol. Aging, 30, 847-863, 2009.
- Dennissen et al., Misframed proteins and neurodegeneration: a novel view on Alzheimer's and Parkinson's disease. Neurodegenerative Diseases 7, 76-79, 2010.

Attachment

Standard Operation Procedures (SOP): Intracardial perfusion of mice

The mouse is terminally anesthetized with an overdose of pentobarbital sodium ;approximately 150 mg/kg, i.p.). After 3-5 minutes, sedation is confirmed by pinching of the hind feet with a forceps and touching of the eye. If there is a visible pain response or blinking response, pinching and touching of the eye will be repeated periodically until no response can be seen, for up to 20 minutes post-injection.

The sedated mouse is laid dorsal side down, the rib cage is cut open and the heart is exposed. A cut is made in the right atrium and a needle is inserted into the left ventricle of the heart. Via the needle, the mouse is perfused with the following solutions: tyrode buffer followed by 4% paraformaldehyde (PF). After perfusion fixation, the brains are carefully removed and postfixed for 24h at 4⁰C in the same fixative. Afterwards the brains are removed, hemisected in the midagittal line and cut with the vibrotome. Coupes are stored at 4°C in 0.1% sodium azide in PBS to prevent bacteria growth.



University Maastricht

Faculty of Health, Medicine

and Life Sciences

Dierexperimenten Commissie

DEC

Aan:

voorzitter
p/a Secretariaat DEC-UM
Postbus 616
NL-6200 MD Maastricht
Telefoon: 043-

Uw referentie:

Onze referentie :

Maastricht, 24-11-2011

Geachte Onderzoeker,

Uw projectaanvraag: "*Veranderingen in gedragsphenotype in een nieuw type Alzheimer model muis*", is op de DEC vergadering van 18 november 2011 besproken.

De DEC heeft een aantal vragen en opmerkingen:

- 1) De DEC merkt op dat de doelstelling (punt 1), niet beantwoord aan de experimentele opzet, zeker ten opzichte van protocol 2011-150. Het doel dient duidelijk en expliciet te worden vermeld.
- 2) De e-mailadressen op het voorblad zijn niet meer juist. De DEC verzoekt deze aan te passen.
- 3) Bij punt 5 verzoekt de DEC de tekst te laten aansluiten bij deze aanvraag en hetgeen van toepassing is op project 2011-150 weg te laten.
- 4) De DEC verzoekt de duur van de proef op te nemen in de flowchart bij punt 8.
- 5) Het eerste deel van punt 9 (experimentele condities), hoort bij punt 8 te staan. De DEC verzoekt dit aan te passen.
- 6) Bij punt 8 merkt de DEC op, dat "13 muizen van elke groep" niet juist is, hier moet volgens de DEC staan "alle muizen" (zie ook de volgende alinea).
- 7) Bij punt 10a verzoekt de DEC in een tabel, de aard, ernst, duur en frequentie beter te definiëren per handeling en groep, en het totale ongerief aan te geven.

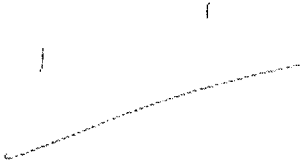
Conclusie:

Het project wordt aangehouden.

Gelieve eventuele vragen te beantwoorden in een brief en indien noodzakelijk Uw project aan te passen en duidelijk de aanpassingen grijs te markeren.

Uw project staat bij de DEC geregistreerd onder nummer 2011-148, gelieve dit nummer in verdere correspondentie te vermelden.

Hoogachtend,

A handwritten signature in dark ink, consisting of a series of connected loops and a long horizontal stroke extending to the right.

Voorzitter DEC-UM

Aan de DEC UM
Postbus 616
6200 MD Maastricht

Maastricht, 1 december 2011

Betreft 2011-148 (aangehouden)

Geachte /secretariaat

Hierbij gelieve u de opmerkingen op de vragen aan te treffen.

Kleine wijzigingen in het DEC (zoals emailadressen, enz) zijn grijs gemarkeerd in de DEC aanvraag en in deze brief met aangepast aangeduid. Op de vragen is onderstaand geantwoord.

De DEC heeft een aantal vragen en opmerkingen:.

- 1) De DEC merkt op dat de doelstelling (punt 1), niet beantwoord aan de experimentele opzet, zeker ten opzichte van protocol 2011-150. Het doel dient duidelijk en expliciet te worden vermeld.

We willen deze suggestie omzetten in bewijs. Daarom willen we dezelfde test uitvoeren met drie extra extinctie proeven. Dit zal ons inzicht geven in het effect van UBB+1 op "fear memory" en "fear extinction", welke bij AD patienten vaak is terug te vinden als geheugen deficiëntie en angst.

Voorts voorlaatste paragraaf "Daarnaast bleken.....2009)" verwijderd.

- 2) De e-mailadressen op het voorblad zijn niet meer juist. De DEC verzoekt deze aan te passen. Aangepast
- 3) Bij punt 5 verzoekt de DEC de tekst te laten aansluiten bij deze aanvraag en hetgeen van toepassing is op project 2011-150 weg te laten. Paragraaf ("Er zijn 2 lijnen....2009") verwijderd waardoor tekst aansluit bij aanvraag.

Dus na alinea #1

We gebruiken muizen Deze muis vertoont accumulatie van UBB⁺ in de neuronen van cortex en hippocampus, een veranderd proteoom (o.m. eiwitten betrokken bij de energiebalans en bij axonaal transport), minder synaptische plasticiteit in de hippocampus gepaard gaande aan neuron/synaps verlies en een veranderd gedragsfenotype (verslecht contextueel geheugen, vastgesteld in de Morris Water maze en Fear conditioning). Er is echter geen duidelijke neuropathologie aangetoond in de 3413 lijn (Fischer et al., Neurobiol. Aging 30, 847-863, 2009).

We willen onderzoeken wat de gevolgen zijn voor het gedragsfenotype. De muizen zullen geperfuseerd worden en er zal ondermeer gekeken worden naar de volgende eiwitten op gefixeerd materiaal: intracellulair A-beta, calbindin28K, NPY, GFAP, Iba-2, synaptophysin en GABA (A)receptor subunit 2A.

- 4) De DEC verzoekt de duur van de proef op te nemen in de flowchart bij punt 8.veranderd;
Gedragsexperimenten

Nestbouw(1 dag)

FC, FC extinction (8 dagen)

- 5) Het eerste deel van punt 9 (experimentele condities), hoort bij punt 8 te staan. De DEC verzoekt dit aan te passen. Aangepast

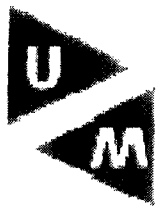
* Eerder bleek uit het door het cpv verstrekte nestmateriaal (stukje papier) dat er verschillen waren in nestbouw tussen de experimentele groepen. Daarom willen we bij de muizen een nestbouw test toevoegen.

- 6) Bij punt 8 merkt de DEC op, dat "13 muizen van elke groep" niet juist is, hier moet volgens de DEC staan "alle muizen" (zie ook de volgende alinea). Aangepast
Alle 3413CamKIIa en WT muizen (totaal n=26) van 6 mnd

- 7) Bij punt 10a verzoekt de DEC in een tabel, de aard, ernst, duur en frequentie beter te definiëren per handeling en groep, en het totale ongerief aan te geven. Toegevoegd

Aard	Ernst	Duur	Frequentie
Individual housing	3	29 dagen	Gedurende hele experiment
Footshock	4	2seconds	4
Fear conditioning box	3	7min	6
Perfusion Na <i>i.p</i> injection	4	10min maar dood Na overdosis pentobarbital	1

Met vriendelijke groet



University Maastricht

Faculty of Health, Medicine

and Life Sciences

Dierexperimenten Commissie

DEC

Aan:

, voorzitter
p/a Secretariaat DEC-UM
Postbus 616
NL-6200 MD Maastricht
Telefoon: 043

Uw referentie:

Onze referentie :

Maastricht, 19-12-2011

Geachte Onderzoeker,

De herziene versie van uw projectaanvraag: "*Veranderingen in gedragsphenotype in een nieuw type Alzheimer model muis*", is op de DEC vergadering van 16 december 2011 besproken.

De DEC heeft nog een aantal vragen en opmerkingen:

- 1) Beantwoording punt 4- In de flow-chart staan de CamKIIa muizen, zijn dit dezelfde muizen als vermeld op voorblad (Ubb+1)? Indien ja: voor de duidelijkheid svp 1 naam gebruiken in het gehele protocol.
- 2) Beantwoording punt 5- Punt 9 dient alleen informatie te bevatten over anesthesie, analgesie en euthanasie, alle andere tekst verplaatsen naar 8 (dit is nog niet gebeurd).
- 3) Beantwoording punt 6- hier staat nog steeds 13 muizen van elke groep (tweemaal).
- 4) Beantwoording punt 7- hierbij svp nog totaal ongerief vermelden (corresponderend met voorblad).

Gelieve eventuele vragen te beantwoorden in een brief en indien noodzakelijk Uw project aan te passen en duidelijk de aanpassingen grijs te markeren.

Uw project staat bij de DEC geregistreerd onder nummer 2011-148, gelieve dit nummer in verdere correspondentie te vermelden.

De DEC-UM wenst u en uw familie fijne feestdagen en een voorspoedig en vooral gezond 2012!

Hoogachtend,

Voorzitter DEC-UM

Aan de DEC UM
Postbus 616
6200 MD Maastricht

Maastricht, 21 december 2011

Betreft 2011-148 (aangehouden)

Geachte i/secretariaat

Hierbij gelieve u de opmerkingen op de vragen aan te treffen.

De DEC heeft nog een aantal vragen en opmerkingen:

- 1) Beantwoording punt 4- In de flow-chart staan de : CamKlla muizen, zijn dit dezelfde muizen als vermeld op voorblad (Ubb+1)? Indien ja: voor de duidelijkheid svp 1 naam gebruiken in het gehele protocol.

De term “: CamKlla muizen” is vervangen door UBB+1

- 2) Beantwoording punt 5- Punt 9 dient alleen informatie te bevatten over anesthesie, analgesie en euthanasie, alle andere tekst verplaatsen naar 8 (dit is nog niet gebeurd). Dat is nu wel gebeurd
- 3) Beantwoording punt 6- hier staat nog steeds 13 muizen van elke groep (tweemaal). We gebruiken in totaal 26 muizen (13x UBB+1 en 13x Wild type, zie ook voorblad) en gewijzigd.
- 4) Beantwoording punt 7- hierbij svp nog totaal ongerief vermelden (corresponderend met voorblad).
Totale Mate van ongerief =4

Gelieve eventuele vragen te beantwoorden in een brief en indien noodzakelijk Uw project aan te passen en duidelijk de aanpassingen **grijs te markeren**.

Uw project staat bij de DEC geregistreerd onder nummer 2011-148, gelieve dit nummer in verdere correspondentie te vermelden.

Met vriendelijke groet

Aan:

*Ons kenmerk**Doorkiesnummer*
043-*Maastricht*
10-01-2012

Project: Veranderingen in gedragsphenotype in een nieuw type Alzheimer model muis.

DEC-UM
Voorzitter DEC-UM

Verantwoordelijk onderzoeker (VO):

p/a secretariaat DEC-UM

Namens de Vergunninghouder van de DEC-UM, delen wij u mede dat voornoemd project aan de ethische toetsingscriteria voor proefdiergebruik voldoet.

Secretariaat DEC-UM
T (043)

De DEC maakt geen bezwaar tegen uitvoering van dit project zoals aangevraagd en geeft een positief advies.

Bezoekadres

Projectnummer: 2011-148
Diersoort: muis
Aantal dieren: 26
Einddatum: 03-01-2016

Postadres
Postbus 616
6200 MD Maastricht

Uw project staat bij de DEC en CPV geregistreerd onder bovenstaand nummer. Gelieve dieren, die voor dit project bestemd zijn, ook onder dit nummer aan te vragen.

Voorzitter DEC-UM

Vicevoorzitter DEC-UM