

Aanmeldingsformulier voor proeven met gewervelde dieren.



Aanvrager:
Afdeling:



Titel dierproef: Bestudering van het effect van hoog vet voer in FIAF-transgene muizen

Aanmeldcode / Protocol: 2005016.a

Stadia van de proef:

09-02-2005	Aangemeld	
24-02-2005	Te wijzigen	Secretaris van de DEC
24-02-2005	Gekopieerd	

Is deze proef wetenschappelijk getoetst en goedgekeurd? Ja

Toelichting:

Het onderzoek maakt deel uit van een door goedgekeurd AIO en postdoc project

1.a. Met dit onderzoek te beantwoorden concrete vraag:

. Wetenschappelijke vraag m.b.t. en vaatziekten bij de mens

Uit eerdere experimenten van ons is gebleken dat FIAF transgene muizen (die 3 keer zoveel van het hormoon FIAF produceren) minder lichaamsvet hebben en tevens een verhoogde plasma spiegel aan vrije vetzuren, glycerol en triglyceriden hebben. Daarnaast hebben ze lichte glucose intolerantie. De verhoging in plasma triglyceriden wordt heel waarschijnlijk veroorzaakt door een gebrekkige afbraak van triglyceride-rijke lipoproteïnen in het bloed (VLDL, chylomicronen) door remming van het lipoproteïne lipase enzym. Op grond van deze resultaten verwachten we dat de effecten van FIAF overexpressie duidelijker zullen zijn wanneer de voeding rijk is aan vet. Het doel van de proef is om te kijken wat het effect is van een hoog vet voeding op post-prandiale TG spiegels, glucose tolerantie en vetopslag in FIAF-transgene en wild-type muizen.

1.b. Het uiteindelijke doel (Maatschappelijke en wetenschappelijke relevantie):

Obesitas en type 2 diabetes zijn een steeds groter worden probleem, niet alleen in Nederland maar vrijwel overal in de wereld. Er komen steeds meer aanwijzingen dat veranderde productie van hormonen door het vetweefsel belangrijk bijdraagt aan het ontstaan van type 2 diabetes. Eén van die hormonen die door vetweefsel wordt uitgescheiden is FIAF. Op grond van onze laatste resultaten lijkt FIAF een zeer belangrijke rol lijkt te spelen bij het vastleggen en vrijmaken van vet uit het vetweefsel en zou dus een zeer interessante farmacologische target kunnen zijn voor de behandeling van obesitas en type 2 diabetes. Tevens heeft het een groot effect op de plasma niveau's aan vrije vetzuren, cholesterol en triglyceriden, die het risico op complicaties (bijvoorbeeld hart en vaatziekten) zouden kunnen beïnvloeden. Het breder doel van deze onderzoekslijn is om uit te zoeken in hoeverre FIAF interessant zou zijn als medicijn voor obesitas, type 2 diabetes, en hart en vaatziekten.

1.c. Lekensamenvatting:

2. Gepland vanaf: 25-02-2005 tot 24-02-2006

3. Specificatie diergroepen:

wild-type FVB, laag vet	20	muizen	laag vet voer, mannetjes en vrouwtjes
wild-type FVB, hoog vet	20	muizen	hoog vet voer, mannetjes en vrouwtjes
FIAF-transgeen, laag vet	20	muizen	laag vet voer, mannetjes en vrouwtjes
FIAF-transgeen, hoog vet	20	muizen	hoog vet voer, mannetjes en vrouwtjes

4.a. Nadere aanduiding gebruikte dieren:

Het gaat hier om transgene muizen waarbij het FIAF gen is geplaatst achter een aP2 promotor, wat tot gevolg heeft dat het gen selectief in vetweefsel tot over-expressie wordt gebracht. De transgene muizen zijn verkregen dmv. microinjectie in bevruchte eicellen. De genetische achtergrond van de wild-type muizen is FVB Nlco.

4.b. Motivatie waarom is gekozen voor deze diersoort:

Het metabolisme van lipiden is niet helemaal identiek tussen muis en mens. Dat wil echter niet zeggen dat er geen belangrijke informatie mbt. de regulatie van het lipidenmetabolisme kan worden gehaald uit muizenmodellen. Daarbij is het transgene model van FIAF-overproductie alleen beschikbaar in muizen.

4.c. Toelichting voor het aantal gebruikte dieren:

Uit eigen ervaring is gebleken dat de FVB stam een relatief grote tussen-dier variatie heeft vergeleken met bv. de sv129 stam. Per groep zijn in ieder geval 8 dieren nodig en rekening houdend met enige uitval komen we op 10 dieren per groep. Desalniettemin zal in samenspraak met het [REDACTED] gepoogd worden de aantallen dieren lager te krijgen door gebruik te maken van dieren van hetzelfde nest (matching).

Twee typen voer (hoog vet en laag vet): 2

Twee typen muizen (wild-type en FIAF-transgeen): 2

Twee geslachten (vrouw en man): 2

Aantal dieren per groep: $2 \times 2 \times 2 \times 10 = 80$ dieren in totaal

4.d. Herkomst:

wild-type FVB, laag vet	A. van gereg. fok/toeleveringsbedrijf in Nederland
wild-type FVB, hoog vet	A. van gereg. fok/toeleveringsbedrijf in Nederland
FIAF-transgeen, laag vet	A. van gereg. fok/toeleveringsbedrijf in Nederland
FIAF-transgeen, hoog vet	A. van gereg. fok/toeleveringsbedrijf in Nederland

Toelichting:

De transgene muizen zijn in eerste instantie bij een bedrijf in [REDACTED] vervaardigd.

Wild-type muizen met dezelfde genetische achtergrond zijn afkomstig van een [REDACTED] [REDACTED]. Beide groepen muizen zijn vervolgens vervoerd naar [REDACTED]. In [REDACTED] zijn al enkele experimenten uitgevoerd. Daar zijn ook embryo's ingevroren die vervolgens naar Nederland zijn vervoerd. De embryo's zijn recentelijk ontdood en succesvol geïmplantéerd bij een draagmoeder. Met de daaruit verkregen muizen is intussen binnen het [REDACTED] een colonie opgebouwd. De te gebruiken dieren komen dus van interne fok binnen het [REDACTED].

5.a. Accommodatie: [REDACTED]

5.b. Huisvesting & Verzorging:

De dieren zullen verzorgd worden zoals men gewend is binnen het [REDACTED] met daarbij extra aandacht voor FIAF-transgene muizen die het hoge vetdieet ontvangen. Via de regelmatige bepaling van de plasma triglyceriden kan de ontwikkeling van een ernstige metabole stoornis opgespoord worden.

5.c. Voeding:

Het laag vet dieet is een standaard laag vet voer dat gebruikt wordt als controle voor hoog vet voer waarbij alleen het vetgehalte verschillend is (Research diets, D12450B)
Het hoog vet dieet is een veel gebruikt voer dat verrijkt is met lard (Research diets, D12451).

6.a. Proefschema / proefbehandelingen:

Wild-type en FIAF-Transgene muizen in de leeftijd van 8-14 weken zullen op hoog of laag vet voer worden gezet.

Voordat de dieren op het speciale voer worden gezet zal via de straatvene een geringe hoeveelheid (25 uL) bloed worden afgenomen voor plasma triglyceriden bepaling. Daarna wordt de helft van de dieren (zowel wild-type als FIAF-transgene muizen) op een laag vet voer gezet (D12450B, 10 energie% vet), en de andere helft op een hoog vet voer (D12451, 45 energie% vet). Vervolgens zal op dag 1, dag 3, day 7 en vervolgens elke week gedurende 10 weken 25 uL bloed afgenomen worden via de staartvene. Deze bloedafname vindt altijd op hetzelfde tijdstip plaats (9.00 's morgens). Op week 8 zal een intraperitoneale glucose tolerantietest afgenomen worden (zie beneden). De dieren zullen worden opgeofferd voor verzameling van weefsel en plasma na 10 weken. Gedurende de hele periode zal de voedselinname en gewichtstoename gevolgd worden.

Glucose tolerantie test: In de morgen zullen de muizen worden overgezet naar een schone kooi zonder voer maar met water. Na 6 uur zullen de dieren gewogen worden en vervolgens zal een kleine incisie in de staart aangebracht worden. Een kleine hoeveelheid bloed (50 uL) zal worden verzameld voor meting van glucose, ketone bodies, vrije vetzuren en triglyceriden. Meteen daarna zal intraperitoneaal glucose (2 mg/g lichaamsgewicht dmv. een steriele 20% oplossing) worden geïnjecteerd. Op tijdstip 15, 30, 60, 90, 120 en 180 minuten na injectie zal via dezelfde incisie 5 uL bloed worden verzameld voor glucosemeting. De totale hoeveelheid bloed die op deze manier wordt afgenomen ligt beneden de 100 microliter. Na de meting op 180 minuten gaan de dieren terug in hun kooi met voer en water.

6.b. Mate van ongerief:

wild-type FVB, laag vet	C. Matig
wild-type FVB, hoog vet	C. Matig
FIAF-transgeen, laag vet	C. Matig
FIAF-transgeen, hoog vet	C. Matig

6.c. Waaruit bestaat het ongerief en hoe bent u tot uw inschatting van de mate van ongerief gekomen?

vasten (5h): gering/matig
intraperitoneale injectie (1x): gering/matig
bloedafnames via staart: matig
orbitale punctie onder anesthesie: gering
totale proef: matig (cumulatief)

7. Welke maatregelen heeft u getroffen om het ongerief tot een minimum te beperken?

Anesthesie:

wild-type FVB, laag vet	D. Is wel toegepast.
wild-type FVB, hoog vet	D. Is wel toegepast.
FIAF-transgeen, laag vet	D. Is wel toegepast.
FIAF-transgeen, hoog vet	D. Is wel toegepast.

Pijnbestrijding:

wild-type FVB, laag vet	A. Wordt niet toegepast omdat hiertoe geen aanleiding bestaat.
wild-type FVB, hoog vet	A. Wordt niet toegepast omdat hiertoe geen aanleiding bestaat.
FIAF-transgeen, laag vet	A. Wordt niet toegepast omdat hiertoe geen aanleiding bestaat.
FIAF-transgeen, hoog vet	A. Wordt niet toegepast omdat hiertoe geen aanleiding bestaat.

geen, ongerief is al beperkt en verdere maatregelen zijn niet mogelijk zonder de essentie van de proef geweld aan te doen

8. Toestand van dieren na einde van de proef:

wild-type FVB, laag vet Het dier is gestorven of gedood ter beindiging van de proef.

wild-type FVB, hoog vet Het dier is gestorven of gedood ter beindiging van de proef.

FIAF-transgeen, laag vet Het dier is gestorven of gedood ter beindiging van de proef.

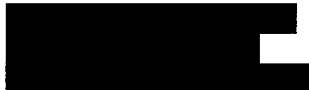
FIAF-transgeen, hoog vet Het dier is gestorven of gedood ter beindiging van de proef.

Toelichting:

aan het eind van de proef zullen de dieren worden opgeofferd voor verzameling van weefsels

9. Welke alternatieven (vervanging, verfijning, vermindering) zijn voor de beschreven experimenten overwogen en waarom zijn deze verworpen?

Het nabootsen van lipiden metabolisme is niet mogelijk in celkweek aangezien het afhangt van de interactie tussen talloze organen die hierbij betrokken zijn (pancreas, lever, spier, vet). Om de effecten van FIAF op het lipidenmetabolisme te onderzoeken zou ook FIAF geïnjecteerd kunnen worden (net zoals bv. insuline) maar de productie van FIAF is nog problematisch. Tevens blijft het dan een dierproef. De gekozen aantallen dieren zijn noodzakelijk aangezien de natuurlijke variatie tussen muizen binnen deze stam (FVB) relatief groot is.

10. Namen van direct betrokkenen bij de dierproef (artikel 9- en 12-functionarissen):**Tabel registratiecode opties voor aanvraag 2005016.a (K14):**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
					31	1	1	01					
wild-type FVB, laag vet	1	01	1	20					01	4	1	3	1
wild-type FVB, hoog vet	1	01	1	20					01	4	1	3	1
FIAF-transgeen, laag vet	2	01	1	20					01	4	1	3	1
FIAF-transgeen, hoog vet	2	01	1	20					01	4	1	3	1

Aanmeldingsformulier voor proeven met gewervelde dieren.

Secretariaat DEC

Aanvrager:
Afdeling:

Titel dierproef: Bestudering van het effect van hoog vet voer in FIAF-transgene muizen

Aanmeldcode / Protocol: 2005016.b

Stadia van de proef:

24-02-2005	Aangemeld	
28-02-2005	Goedgekeurd	Secretaris van de DEC
24-05-2005	Te wijzigen	Secretaris van de DEC
25-05-2005	Gekopieerd	

Is deze proef wetenschappelijk getoetst en goedgekeurd? Ja

Toelichting:

Het onderzoek maakt deel uit van een door [redacted] goedgekeurd AIO en postdoc project

1.a. Met dit onderzoek te beantwoorden concrete vraag:

. Wetenschappelijke vraag m.b.t. en vaatziekten bij de mens

Uit eerdere experimenten van ons is gebleken dat FIAF transgene muizen (die 3 keer zoveel van het hormoon FIAF produceren) minder lichaamsvet hebben en tevens een verhoogde plasma spiegel aan vrije vetzuren, glycerol en triglyceriden hebben. Daarnaast hebben ze lichte glucose intolerantie. De verhoging in plasma triglyceriden wordt heel waarschijnlijk veroorzaakt door een gebrekkige afbraak van triglyceride-rijke lipoproteïnen in het bloed (VLDL, chylomicronen) door remming van het lipoproteïne lipase enzym. Op grond van deze resultaten verwachten we dat de effecten van FIAF overexpressie duidelijker zullen zijn wanneer de voeding rijk is aan vet. Het doel van de proef is om te kijken wat het effect is van een hoog vet voeding op post-prandiale TG spiegels, glucose tolerantie en vetopslag in FIAF-transgene en wild-type muizen.

1.b. Het uiteindelijke doel (Maatschappelijke en wetenschappelijke relevantie):

Obesitas en type 2 diabetes zijn een steeds groter worden probleem, niet alleen in Nederland maar vrijwel overal in de wereld. Er komen steeds meer aanwijzingen dat veranderde productie van hormonen door het vetweefsel belangrijk bijdraagt aan het ontstaan van type 2 diabetes. Eén van die hormonen die door vetweefsel wordt uitgescheiden is FIAF. Op grond van onze laatste resultaten lijkt FIAF een zeer belangrijke rol lijkt te spelen bij het vastleggen en vrijmaken van vet uit het vetweefsel en zou dus een zeer interessante farmacologische target kunnen zijn voor de behandeling van obesitas en type 2 diabetes. Tevens heeft het een groot effect op de plasma niveau's aan vrije vetzuren, cholesterol en triglyceriden, die het risico op complicaties (bijvoorbeeld hart en vaatziekten) zouden kunnen beïnvloeden. Het breder doel van deze onderzoekslijn is om uit te zoeken in hoeverre FIAF interessant zou zijn als medicijn voor obesitas, type 2 diabetes, en hart en vaatziekten.

1.c. Lekensamenvatting:

2. Gepland vanaf: 25-02-2005 tot 24-02-2006

3. Specificatie diergroepen:

wild-type FVB, laag vet	20	muizen	laag vet voer, mannetjes en vrouwtjes
wild-type FVB, hoog vet	20	muizen	hoog vet voer, mannetjes en vrouwtjes
FIAF-transgeen, laag vet	20	muizen	laag vet voer, mannetjes en vrouwtjes
FIAF-transgeen, hoog vet	20	muizen	hoog vet voer, mannetjes en vrouwtjes

4.a. Nadere aanduiding gebruikte dieren:

Het gaat hier om transgene muizen waarbij het FIAF gen is geplaatst achter een aP2 promotor, wat tot gevolg heeft dat het gen selectief in vetweefsel tot over-expressie wordt gebracht. De transgene muizen zijn verkregen dmv. microinjectie in bevruchte eicellen. De genetische achtergrond van de wild-type muizen is FVB Nlco.

4.b. Motivatie waarom is gekozen voor deze diersoort:

Het metabolisme van lipiden is niet helemaal identiek tussen muis en mens. Dat wil echter niet zeggen dat er geen belangrijke informatie mbt. de regulatie van het lipidenmetabolisme kan worden gehaald uit muizenmodellen. Daarbij is het transgene model van FIAF-overproductie alleen beschikbaar in muizen.

4.c. Toelichting voor het aantal gebruikte dieren:

Uit eigen ervaring is gebleken dat de FVB stam een relatief grote tussen-dier variatie heeft vergeleken met bv. de sv129 stam. Per groep zijn in ieder geval 8 dieren nodig en rekening houdend met enige uitval komen we op 10 dieren per groep. Desalnietemін zal in samenspraak met het [REDACTED] gepoogd worden de aantallen dieren lager te krijgen door gebruik te maken van dieren van hetzelfde nest (matching).

Twee typen voer (hoog vet en laag vet): 2

Twee typen muizen (wild-type en FIAF-transgeen): 2

Twee geslachten (vrouw en man): 2

Aantal dieren per groep: $2 \times 2 \times 2 \times 10 = 80$ dieren in totaal

4.d. Herkomst:

wild-type FVB, laag vet	A. van gereg. fok/toeleveringsbedrijf in Nederland
wild-type FVB, hoog vet	A. van gereg. fok/toeleveringsbedrijf in Nederland
FIAF-transgeen, laag vet	A. van gereg. fok/toeleveringsbedrijf in Nederland
FIAF-transgeen, hoog vet	A. van gereg. fok/toeleveringsbedrijf in Nederland

Toelichting:

De transgene muizen zijn in eerste instantie bij een bedrijf in [REDACTED] vervaardigd. Wild-type muizen met dezelfde genetische achtergrond zijn afkomstig van een bedrijf in [REDACTED]. Beide groepen muizen zijn vervolgens vervoerd naar [REDACTED]. In [REDACTED] zijn al enkele experimenten uitgevoerd. Daar zijn ook embryo's ingevroren die vervolgens naar Nederland zijn vervoerd. De embryo's zijn recentelijk ontdood en succesvol geïmplanteerd bij een draagmoeder. Met de daaruit verkregen muizen is intussen binnen het [REDACTED] een colonie opgebouwd. De te gebruiken dieren komen dus van interne fok binnen het [REDACTED].

5.a. Accommodatie:

5.b. Huisvesting & Verzorging:

De dieren zullen verzorgd worden zoals men gewend is binnen het [REDACTED] met daarbij extra aandacht voor FIAF-transgene muizen die het hoge vetdieet ontvangen. Via de regelmatige bepaling van de plasma triglyceriden kan de ontwikkeling van een ernstige metabole stoornis opgespoord worden.

5.c. Voeding:

Het laag vet dieet is een standaard laag vet voer dat gebruikt wordt als controle voor hoog vet voer waarbij alleen het vetgehalte verschillend is (Research diets, D12450B)

Het hoog vet dieet is een veel gebruikt voer dat verrijkt is met lard (Research diets, D12451).

6.a. Proefschema / proefbehandelingen:

Wild-type en FIAF-Trangene muizen in de leeftijd van 8-14 weken zullen op hoog of laag vet voer worden gezet.

Voordat de dieren op het speciale voer worden gezet zal via de staartvene een geringe hoeveelheid (25 uL) bloed worden afgenomen voor plasma triglyceriden bepaling. Daarna wordt de helft van de dieren (zowel wild-type als FIAF-transgene muizen) op een laag vet voer gezet (D12450B, 10 energie% vet), en de andere helft op een hoog vet voer (D12451, 45 energie% vet). Vervolgens zal op dag 1, dag 3, day 7 en vervolgens elke week gedurende 10 weken 25 uL bloed afgenomen worden via de staartvene. Deze bloedafname vindt altijd op hetzelfde tijdstip plaats (9.00 's morgens). Op week 8 zal een intraperitoneale glucose tolerantietest afgenomen worden (zie beneden). De dieren zullen worden opgeofferd voor verzameling van weefsel en plasma na 10 weken. Gedurende de hele periode zal de voedselinname en gewichtstoename gevolgd worden.

Glucose tolerantie test: In de morgen zullen de muizen worden overgezet naar een schone kooi zonder voer maar met water. Na 6 uur zullen de dieren gewogen worden en vervolgens zal een kleine incisie in de staart aangebracht worden. Een kleine hoeveelheid bloed (50 uL) zal worden verzameld voor meting van glucose, ketone bodies, vrije vetzuren en triglyceriden. Meteen daarna zal intraperitoneaal glucose (2 mg/g lichaamsgewicht dmv. een steriele 20% oplossing) worden geïnjecteerd. Op tijdstip 15, 30, 60, 90, 120 en 180 minuten na injectie zal via dezelfde incisie 5 uL bloed worden verzameld voor glucosemeting. De totale hoeveelheid bloed die op deze manier wordt afgenomen ligt beneden de 100 microliter. Na de meting op 180 minuten gaan de dieren terug in hun kooi met voer en water.

6.b. Mate van ongerief:

wild-type FVB, laag vet D. Matig/Ernstig

wild-type FVB, hoog vet D. Matig/Ernstig

FIAF-transgeen, laag vet D. Matig/Ernstig

FIAF-transgeen, hoog vet D. Matig/Ernstig

6.c. Waaruit bestaat het ongerief en hoe bent u tot uw inschatting van de mate van ongerief gekomen?

vasten (5h): gering/matig

intraperitoneale injectie (1x): gering/matig

bloedafnames via staart: matig

orbitale punctie onder anesthesie: matig

totale proef: matig/ernstig (cumulatief)

7. Welke maatregelen heeft u getroffen om het ongerief tot een minimum te beperken?

Anesthesie:

wild-type FVB, laag vet D. Is wel toegepast.

wild-type FVB, hoog vet D. Is wel toegepast.

FIAF-transgeen, laag vet D. Is wel toegepast.

FIAF-transgeen, hoog vet D. Is wel toegepast.

Pijnbestrijding:

wild-type FVB, laag vet A. Wordt niet toegepast omdat hiertoe geen aanleiding bestaat.

wild-type FVB, hoog vet A. Wordt niet toegepast omdat hiertoe geen aanleiding bestaat.

FIAF-transgeen, laag vet A. Wordt niet toegepast omdat hiertoe geen aanleiding bestaat.

FIAF-transgeen, hoog vet C. Wordt niet toegepast omdat het praktisch niet uitvoerbaar is.

anesthesie tijdens verzameling bloed via orbitale punctie; verdere maatregelen zijn niet mogelijk zonder

de essentie van de proef geweld aan te doen

8. Toestand van dieren na einde van de proef:

wild-type FVB, laag vet Het dier is gestorven of gedood ter beindiging van de proef.
wild-type FVB, hoog vet Het dier is gestorven of gedood ter beindiging van de proef.
FIAF-transgeen, laag vet Het dier is gestorven of gedood ter beindiging van de proef.
FIAF-transgeen, hoog vet Het dier is gestorven of gedood ter beindiging van de proef.

Toelichting:

aan het eind van de proef zullen de dieren worden opgeofferd voor verzameling van weefsels (cervicale dislocatie)

9. Welke alternatieven (vervanging, verfijning, vermindering) zijn voor de beschreven experimenten overwogen en waarom zijn deze verworpen?

Het nabootsen van lipiden metabolisme is niet mogelijk in celweek aangezien het afhangt van de interactie tussen talloze organen die hierbij betrokken zijn (pancreas, lever, spier, vet). Om de effecten van FIAF op het lipidenmetabolisme te onderzoeken zou ook FIAF geïnjecteerd kunnen worden (net zoals bv. insuline) maar de productie van FIAF is nog problematisch. Tevens blijft het dan een dierproef. De gekozen aantallen dieren zijn noodzakelijk aangezien de natuurlijke variatie tussen muizen binnen deze stam (FVB) relatief groot is.

10. Namen van direct betrokkenen bij de dierproef (artikel 9- en 12-functionarissen):



Tabel registratiecode opties voor aanvraag 2005016.b (K14):

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
					31	1	1	01					
wild-type FVB, laag vet	1	01	1	20					01	4	1	4	1
wild-type FVB, hoog vet	1	01	1	20					01	4	1	4	1
FIAF-transgeen, laag vet	2	01	1	20					01	4	1	4	1
FIAF-transgeen, hoog vet	2	01	1	20					01	4	3	4	1

Aanmeldingsformulier voor proeven met gewervelde dieren.

[Redacted]

Aanvrager:

Afdeling:

[Redacted]

Titel dierproef: Bestudering van het effect van hoog vet voer in FIAF-transgene muizen

Aanmeldcode / Protocol: 2005016.c

Stadia van de proef:

25-05-2005	Aangemeld	[Redacted]
26-05-2005	Te wijzigen	Secretaris van de DEC
26-05-2005	Gekopieerd	[Redacted]

Is deze proef wetenschappelijk getoetst en goedgekeurd? Ja

Toelichting:

Het onderzoek maakt deel uit van een door [Redacted] goedgekeurd AIO en postdoc project

1.a. Met dit onderzoek te beantwoorden concrete vraag:

. Wetenschappelijke vraag m.b.t. en vaatziekten bij de mens

Uit eerdere experimenten van ons is gebleken dat FIAF transgene muizen (die 3 keer zoveel van het hormoon FIAF produceren) minder lichaamsvet hebben en tevens een verhoogde plasma spiegel aan vrije vetzuren, glycerol en triglyceriden hebben. Daarnaast hebben ze lichte glucose intolerantie. De verhoging in plasma triglyceriden wordt heel waarschijnlijk veroorzaakt door een gebrekkige afbraak van triglyceride-rijke lipoproteïnen in het bloed (VLDL, chylomicronen) door remming van het lipoproteïne lipase enzym. Op grond van deze resultaten verwachten we dat de effecten van FIAF overexpressie duidelijker zullen zijn wanneer de voeding rijk is aan vet. Het doel van de proef is om te kijken wat het effect is van een hoog vet voeding op post-prandiale TG spiegels, glucose tolerantie en vetopslag in FIAF-transgene en wild-type muizen.

1.b. Het uiteindelijke doel (Maatschappelijke en wetenschappelijke relevantie):

Obesitas en type 2 diabetes zijn een steeds groter worden probleem, niet alleen in Nederland maar vrijwel overal in de wereld. Er komen steeds meer aanwijzingen dat veranderde productie van hormonen door het vetweefsel belangrijk bijdraagt aan het ontstaan van type 2 diabetes. Eén van die hormonen die door vetweefsel wordt uitgescheiden is FIAF. Op grond van onze laatste resultaten lijkt FIAF een zeer belangrijke rol lijkt te spelen bij het vastleggen en vrijmaken van vet uit het vetweefsel en zou dus een zeer interessante farmacologische target kunnen zijn voor de behandeling van obesitas en type 2 diabetes. Tevens heeft het een groot effect op de plasma niveau's aan vrije vetzuren, cholesterol en triglyceriden, die het risico op complicaties (bijvoorbeeld hart en vaatziekten) zouden kunnen beïnvloeden. Het breder doel van deze onderzoekslijn is om uit te zoeken in hoeverre FIAF interessant zou zijn als medicijn voor obesitas, type 2 diabetes, en hart en vaatziekten.

1.c. Leksamenovattling:

2. Gepland vanaf: 26-05-2005 tot 24-02-2006

3. Specificatie diergroepen:

wild-type FVB, laag vet	20	muizen	laag vet voer, mannetjes en vrouwtjes
wild-type FVB, hoog vet	20	muizen	hoog vet voer, mannetjes en vrouwtjes
FIAF-transgeen, laag vet	20	muizen	laag vet voer, mannetjes en vrouwtjes
FIAF-transgeen, hoog vet	20	muizen	hoog vet voer, mannetjes en vrouwtjes

4.a. Nadere aanduiding gebruikte dieren:

Het gaat hier om transgene muizen waarbij het FIAF gen is geplaatst achter een aP2 promotor, wat tot gevolg heeft dat het gen selectief in vetweefsel tot over-expressie wordt gebracht. De transgene muizen zijn verkregen dmv. microinjectie in bevruchte eicellen. De genetische achtergrond van de wild-type muizen is FVB Nlco.

4.b. Motivatie waarom is gekozen voor deze diersoort:

Het metabolisme van lipiden is niet helemaal identiek tussen muis en mens. Dat wil echter niet zeggen dat er geen belangrijke informatie mbt. de regulatie van het lipidenmetabolisme kan worden gehaald uit muizenmodellen. Daarbij is het transgene model van FIAF-overproductie alleen beschikbaar in muizen.

4.c. Toelichting voor het aantal gebruikte dieren:

Uit eigen ervaring is gebleken dat de FVB stam een relatief grote tussen-dier variatie heeft vergeleken met bv. de sv129 stam. Per groep zijn in ieder geval 8 dieren nodig en rekening houdend met enige uitval komen we op 10 dieren per groep. Desalniettemin zal in samenspraak met het [REDACTED] gepoogd worden de aantallen dieren lager te krijgen door gebruik te maken van dieren van hetzelfde nest (matching).

Twee typen voer (hoog vet en laag vet): 2

Twee typen muizen (wild-type en FIAF-transgeen): 2

Twee geslachten (vrouw en man): 2

Aantal dieren per groep: $2 \times 2 \times 2 \times 10 = 80$ dieren in totaal

4.d. Herkomst:

wild-type FVB, laag vet	A. van gereg. fok/toeleveringsbedrijf in Nederland
wild-type FVB, hoog vet	A. van gereg. fok/toeleveringsbedrijf in Nederland
FIAF-transgeen, laag vet	A. van gereg. fok/toeleveringsbedrijf in Nederland
FIAF-transgeen, hoog vet	A. van gereg. fok/toeleveringsbedrijf in Nederland

Toelichting:

De transgene muizen zijn in eerste instantie bij een bedrijf in [REDACTED] vervaardigd. Wild-type muizen met dezelfde genetische achtergrond zijn afkomstig van een bedrijf in [REDACTED]. Beide groepen muizen zijn vervolgens vervoerd naar [REDACTED]. In [REDACTED] zijn al enkele experimenten uitgevoerd. Daar zijn ook embryo's ingevroren die vervolgens naar Nederland zijn vervoerd. De embryo's zijn recentelijk ontdooid en succesvol geïmplanteerd bij een draagmoeder. Met de daaruit verkregen muizen is intussen binnen het [REDACTED] een colonie opgebouwd. De te gebruiken dieren komen dus van interne fok binnen het [REDACTED].

5.a. Accommodatie: [REDACTED]

5.b. Huisvesting & Verzorging:

De dieren zullen verzorgd worden zoals men gewend is binnen het [REDACTED] met daarbij extra aandacht voor FIAF-transgene muizen die het hoge vetdieet ontvangen. Via de regelmatige bepaling van de plasma triglyceriden kan de ontwikkeling van een ernstige metabole stoornis opgespoord worden.

5.c. Voeding:

Het laag vet dieet is een standaard laag vet voer dat gebruikt wordt als controle voor hoog vet voer waarbij alleen het vetgehalte verschillend is (Research diets, D12450B)

Het hoog vet dieet is een veel gebruikt voer dat verrijkt is met lard (Research diets, D12451).

6.a. Proefschema / proefbehandelingen:

Wild-type en FIAF-Transgene muizen in de leeftijd van 8-14 weken zullen op hoog of laag vet voer worden gezet.

Voordat de dieren op het speciale voer worden gezet zal via de straatvene een geringe hoeveelheid (25 uL) bloed worden afgenomen voor plasma triglyceriden bepaling. Daarna wordt de helft van de dieren (zowel wild-type als FIAF-transgene muizen) op een laag vet voer gezet (D12450B, 10 energie% vet), en de andere helft op een hoog vet voer (D12451, 45 energie% vet). Vervolgens zal op dag 1, dag 3, day 7 en vervolgens elke week gedurende 10 weken 25 uL bloed afgenomen worden via de staartvene. Deze bloedafname vindt altijd op hetzelfde tijdstip plaats (9.00 's morgens). Op week 8 zal een intraperitoneale glucose tolerantietest afgenomen worden (zie beneden). Op week 9 zal de lichaamssamenstelling bepaald worden (zie beneden). De dieren zullen worden opgeofferd voor verzameling van weefsel en plasma na 10 weken. Gedurende de hele periode zal de voedselinname en gewichtstoename gevolgd worden.

Glucose tolerantie test: In de morgen zullen de muizen worden overgezet naar een schone kooi zonder voer maar met water. Na 6 uur zullen de dieren gewogen worden en vervolgens zal een kleine incisie in de staart aangebracht worden. Een kleine hoeveelheid bloed (50 uL) zal worden verzameld voor meting van glucose, ketone bodies, vrije vetzuren en triglyceriden. Meteen daarna zal intraperitoneaal glucose (2 mg/g lichaamsgewicht dmv. een steriele 20% oplossing) worden geïnjecteerd. Op tijdstip 15, 30, 60, 90, 120 en 180 minuten na injectie zal via dezelfde incisie 5 uL bloed worden verzameld voor glucosemeting. De totale hoeveelheid bloed die op deze manier wordt afgenomen ligt beneden de 100 microliter. Na de meting op 180 minuten gaan de dieren terug in hun kooi met voer en water.

Lichaamssamenstelling: Door middel van inhalatieanesthesie (isofluraan) zullen de muizen verdoofd worden. Vervolgens zal mbv. een PIXImus 2 densitometer de lichaamssamenstelling bepaald worden. De meting zelf neemt 4-5 minuten in beslag per muis waarbij de muis stil dient te blijven liggen op een plateau (onder continue inhalatieanesthesie). Een densitometer maakt gebruik van röntgen-straling (Dual Energy X-ray Absorptiometry). De medewerkers zelf dienen gedurende de meting de kamer te verlaten of in ieder geval om 2 meter afstand te blijven. Aan het eind van de meting zal de anesthesie stopgezet worden en zullen de dieren weer ontwaken. Vervolgens gaan de dieren terug naar de bestaande kooien.

6.b. Mate van ongerief:

wild-type FVB, laag vet	D. Matig/Ernstig
wild-type FVB, hoog vet	D. Matig/Ernstig
FIAF-transgeen, laag vet	D. Matig/Ernstig
FIAF-transgeen, hoog vet	D. Matig/Ernstig

6.c. Waaruit bestaat het ongerief en hoe bent u tot uw inschatting van de mate van ongerief gekomen?

vasten (5h): gering/matig
intraperitoneale injectie (1x): gering/matig
bloedafnames via staart: matig
orbitale punctie onder anesthesie: matig
totale proef: matig/ernstig (cumulatief)

7. Welke maatregelen heeft u getroffen om het ongerief tot een minimum te beperken?

Anesthesie:

wild-type FVB, laag vet	D. Is wel toegepast.
wild-type FVB, hoog vet	D. Is wel toegepast.
FIAF-transgeen, laag vet	D. Is wel toegepast.

FIAF-transgeen, hoog vet D. Is wel toegepast.

Pijnbestrijding:

wild-type FVB, laag vet A. Wordt niet toegepast omdat hiertoe geen aanleiding bestaat.

wild-type FVB, hoog vet A. Wordt niet toegepast omdat hiertoe geen aanleiding bestaat.

FIAF-transgeen, laag vet A. Wordt niet toegepast omdat hiertoe geen aanleiding bestaat.

FIAF-transgeen, hoog vet C. Wordt niet toegepast omdat het praktisch niet uitvoerbaar is.

anesthesie tijdens verzameling bloed via orbitale punctie; verdere maatregelen zijn niet mogelijk zonder de essentie van de proef geweld aan te doen

8. Toestand van dieren na einde van de proef:

wild-type FVB, laag vet Het dier is gestorven of gedood ter beëindiging van de proef.

wild-type FVB, hoog vet Het dier is gestorven of gedood ter beëindiging van de proef.

FIAF-transgeen, laag vet Het dier is gestorven of gedood ter beëindiging van de proef.

FIAF-transgeen, hoog vet Het dier is gestorven of gedood ter beëindiging van de proef.

Toelichting:

aan het eind van de proef zullen de dieren worden opgeofferd voor verzameling van weefsels (cervicale dislocatie)

9. Welke alternatieven (vervanging, verfijning, vermindering) zijn voor de beschreven experimenten overwogen en waarom zijn deze verworpen?

Het nabootsen van lipiden metabolisme is niet mogelijk in celweek aangezien het afhangt van de interactie tussen talloze organen die hierbij betrokken zijn (pancreas, lever, spier, vet). Om de effecten van FIAF op het lipidenmetabolisme te onderzoeken zou ook FIAF geïnjecteerd kunnen worden (net zoals bv. insuline) maar de productie van FIAF is nog problematisch. Tevens blijft het dan een dierproef. De gekozen aantallen dieren zijn noodzakelijk aangezien de natuurlijke variatie tussen muizen binnen deze stam (FVB) relatief groot is.

10. Namen van direct betrokkenen bij de dierproef (artikel 9- en 12-functionarissen):



Tabel registratiecode opties voor aanvraag 2005016.c (K14):

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
					31	1	1	01					
wild-type FVB, laag vet	1	01	1	20					01	4	1	4	1
wild-type FVB, hoog vet	1	01	1	20					01	4	1	4	1
FIAF-transgeen, laag vet	2	01	1	20					01	4	1	4	1
FIAF-transgeen, hoog vet	2	01	1	20					01	4	3	4	1

Aanmeldingsformulier voor proeven met gewervelde dieren.

[Redacted]

Aanvrager:

Afdeling:

[Redacted]

Titel dierproef: Bestudering van het effect van hoog vet voer in FIAF-transgene muizen

Aanmeldcode / Protocol: 2005016.d

Stadia van de proef:

26-05-2005

Aangemeld

26-05-2005

Goedgekeurd

Secretaris van de DEC

Is deze proef wetenschappelijk getoetst en goedgekeurd? Ja

Toelichting:

Het onderzoek maakt deel uit van een door [Redacted] goedgekeurd AIO en postdoc project

1.a. Met dit onderzoek te beantwoorden concrete vraag:

. Wetenschappelijke vraag m.b.t. en vaatziekten bij de mens

Uit eerdere experimenten van ons is gebleken dat FIAF transgene muizen (die 3 keer zoveel van het hormoon FIAF produceren) minder lichaamsvet hebben en tevens een verhoogde plasma spiegel aan vrije vetzuren, glycerol en triglyceriden hebben. Daarnaast hebben ze lichte glucose intolerantie. De verhoging in plasma triglyceriden wordt heel waarschijnlijk veroorzaakt door een gebrekkige afbraak van triglyceride-rijke lipoproteïnen in het bloed (VLDL, chylomicronen) door remming van het lipoproteïne lipase enzym. Op grond van deze resultaten verwachten we dat de effecten van FIAF overexpressie duidelijker zullen zijn wanneer de voeding rijk is aan vet. Het doel van de proef is om te kijken wat het effect is van een hoog vet voeding op post-prandiale TG spiegels, glucose tolerantie en vetopslag in FIAF-transgene en wild-type muizen.

1.b. Het uiteindelijke doel (Maatschappelijke en wetenschappelijke relevantie):

Obesitas en type 2 diabetes zijn een steeds groter worden probleem, niet alleen in Nederland maar vrijwel overal in de wereld. Er komen steeds meer aanwijzingen dat veranderde productie van hormonen door het vetweefsel belangrijk bijdraagt aan het ontstaan van type 2 diabetes. Eén van die hormonen die door vetweefsel wordt uitgescheiden is FIAF. Op grond van onze laatste resultaten lijkt FIAF een zeer belangrijke rol lijkt te spelen bij het vastleggen en vrijmaken van vet uit het vetweefsel en zou dus een zeer interessante farmacologische target kunnen zijn voor de behandeling van obesitas en type 2 diabetes. Tevens heeft het een groot effect op de plasma niveau's aan vrije vetzuren, cholesterol en triglyceriden, die het risico op complicaties (bijvoorbeeld hart en vaatziekten) zouden kunnen beïnvloeden. Het breder doel van deze onderzoekslijn is om uit te zoeken in hoeverre FIAF interessant zou zijn als medicijn voor obesitas, type 2 diabetes, en hart en vaatziekten.

1.c. Lekensamenvatting:

2. Gepland vanaf: 27-05-2005 tot 24-02-2006

3. Specificatie diergroepen:

wild-type FVB, laag vet	20	muizen	laag vet voer, mannetjes en vrouwtjes
wild-type FVB, hoog vet	20	muizen	hoog vet voer, mannetjes en vrouwtjes
FIAF-transgeen, laag vet	20	muizen	laag vet voer, mannetjes en vrouwtjes
FIAF-transgeen, hoog vet	20	muizen	hoog vet voer, mannetjes en vrouwtjes

4.a. Nadere aanduiding gebruikte dieren:

Het gaat hier om transgene muizen waarbij het FIAF gen is geplaatst achter een aP2 promotor, wat tot gevolg heeft dat het gen selectief in vetweefsel tot over-expressie wordt gebracht. De transgene muizen zijn verkregen dmv. microinjectie in bevruchte eicellen. De genetische achtergrond van de wild-type muizen is FVB Nlco.

4.b. Motivatie waarom is gekozen voor deze diersoort:

Het metabolisme van lipiden is niet helemaal identiek tussen muis en mens. Dat wil echter niet zeggen dat er geen belangrijke informatie mbt. de regulatie van het lipidenmetabolisme kan worden gehaald uit muizenmodellen. Daarbij is het transgene model van FIAF-overproductie alleen beschikbaar in muizen.

4.c. Toelichting voor het aantal gebruikte dieren:

Uit eigen ervaring is gebleken dat de FVB stam een relatief grote tussen-dier variatie heeft vergeleken met bv. de sv129 stam. Per groep zijn in ieder geval 8 dieren nodig en rekening houdend met enige uitval komen we op 10 dieren per groep. Desalniettemin zal in samenspraak met het CKP gepoogd worden de aantallen dieren lager te krijgen door gebruik te maken van dieren van hetzelfde nest (matching).

Twee typen voer (hoog vet en laag vet): 2

Twee typen muizen (wild-type en FIAF-transgeen): 2

Twee geslachten (vrouw en man): 2

Aantal dieren per groep: $2 \times 2 \times 2 \times 10 = 80$ dieren in totaal

4.d. Herkomst:

wild-type FVB, laag vet	A. van gereg. fok/toeleveringsbedrijf in Nederland
wild-type FVB, hoog vet	A. van gereg. fok/toeleveringsbedrijf in Nederland
FIAF-transgeen, laag vet	A. van gereg. fok/toeleveringsbedrijf in Nederland
FIAF-transgeen, hoog vet	A. van gereg. fok/toeleveringsbedrijf in Nederland

Toelichting:

De transgene muizen zijn in eerste instantie bij een bedrijf in [REDACTED] vervaardigd. Wild-type muizen met dezelfde genetische achtergrond zijn afkomstig van een bedrijf in [REDACTED]. Beide groepen muizen zijn vervolgens vervoerd naar [REDACTED]. In [REDACTED] zijn al enkele experimenten uitgevoerd. Daar zijn ook embryo's ingevroren die vervolgens naar Nederland zijn vervoerd. De embryo's zijn recentelijk ontdooid en succesvol geïmplanteerd bij een draagmoeder. Met de daaruit verkregen muizen is intussen binnen het [REDACTED] een colonie opgebouwd. De te gebruiken dieren komen dus van interne fok binnen het [REDACTED].

5.a. Accommodatie: [REDACTED]

5.b. Huisvesting & Verzorging:

De dieren zullen verzorgd worden zoals men gewend is binnen het [REDACTED] met daarbij extra aandacht voor FIAF-transgene muizen die het hoge vetdieet ontvangen. Via de regelmatige bepaling van de plasma triglyceriden kan de ontwikkeling van een ernstige metabole stoornis opgespoord worden.

5.c. Voeding:

Het laag vet dieet is een standaard laag vet voer dat gebruikt wordt als controle voor hoog vet voer

waarbij alleen het vetgehalte verschillend is (Research diets, D12450B)
Het hoog vet dieet is een veel gebruikt voer dat verrijkt is met lard (Research diets, D12451).

6.a. Proefschema / proefbehandelingen:

Wild-type en FIAF-Transgene muizen in de leeftijd van 8-14 weken zullen op hoog of laag vet voer worden gezet.

Voordat de dieren op het speciale voer worden gezet zal via de straatvene een geringe hoeveelheid (25 uL) bloed worden afgenomen voor plasma triglyceriden bepaling. Daarna wordt de helft van de dieren (zowel wild-type als FIAF-transgene muizen) op een laag vet voer gezet (D12450B, 10 energie% vet), en de andere helft op een hoog vet voer (D12451, 45 energie% vet). Vervolgens zal op dag 1, dag 3, dag 7 en vervolgens elke week gedurende 10 weken 25 uL bloed afgenomen worden via de staartvene. Deze bloedafname vindt altijd op hetzelfde tijdstip plaats (9.00 's morgens). Op week 8 zal een intraperitoneale glucose tolerantietest afgenomen worden (zie beneden). Op week 9 zal de lichaamssamenstelling bepaald worden (zie beneden). De dieren zullen worden opgeofferd voor verzameling van weefsel en plasma na 10 weken. Gedurende de hele periode zal de voedselinname en gewichtstoename gevolgd worden.

Glucose tolerantie test: In de morgen zullen de muizen worden overgezet naar een schone kooi zonder voer maar met water. Na 6 uur zullen de dieren gewogen worden en vervolgens zal een kleine incisie in de staart aangebracht worden. Een kleine hoeveelheid bloed (50 uL) zal worden verzameld voor meting van glucose, ketone bodies, vrije vetzuren en triglyceriden. Meteen daarna zal intraperitoneaal glucose (2 mg/g lichaamsgewicht dmv. een steriele 20% oplossing) worden geïnjecteerd. Op tijdstip 15, 30, 60, 90, 120 en 180 minuten na injectie zal via dezelfde incisie 5 uL bloed worden verzameld voor glucosemeting. De totale hoeveelheid bloed die op deze manier wordt afgenomen ligt beneden de 100 microliter. Na de meting op 180 minuten gaan de dieren terug in hun kooi met voer en water.

Lichaamssamenstelling: Door middel van inhalatieanesthesie (isofluraan) zullen de muizen verdoofd worden. Vervolgens zal mbv. een PIXImus 2 densitometer de lichaamssamenstelling bepaald worden. De meting zelf neemt 4-5 minuten in beslag per muis waarbij de muis stil dient te blijven liggen op een plateau (onder continue inhalatieanesthesie). Een densitometer maakt gebruik van röntgen-straling (Dual Energy X-ray Absorptiometry). De medewerkers zelf dienen gedurende de meting de kamer te verlaten of in ieder geval om 2 meter afstand te blijven. Aan het eind van de meting zal de anesthesie stopgezet worden en zullen de dieren weer ontwaken. Vervolgens gaan de dieren terug naar de bestaande kooien.

6.b. Mate van ongerief:

wild-type FVB, laag vet	D. Matig/Ernstig
wild-type FVB, hoog vet	D. Matig/Ernstig
FIAF-transgeen, laag vet	D. Matig/Ernstig
FIAF-transgeen, hoog vet	D. Matig/Ernstig

6.c. Waaruit bestaat het ongerief en hoe bent u tot uw inschatting van de mate van ongerief gekomen?

bepaling lichaamssamenstelling onder anesthesie: gering
vasten (5h): gering/matig
intraperitoneale injectie (1x): gering/matig
bloedafnames via staart: matig
orbitale punctie onder anesthesie: matig
totale proef: matig/ernstig (cumulatief)

7. Welke maatregelen heeft u getroffen om het ongerief tot een minimum te beperken?

Anesthesie:

wild-type FVB, laag vet	D. Is wel toegepast.
wild-type FVB, hoog vet	D. Is wel toegepast.
FIAF-transgeen, laag vet	D. Is wel toegepast.

FIAF-transgeen, hoog vet D. Is wel toegepast.

Pijnbestrijding:

wild-type FVB, laag vet A. Wordt niet toegepast omdat hiertoe geen aanleiding bestaat.

wild-type FVB, hoog vet A. Wordt niet toegepast omdat hiertoe geen aanleiding bestaat.

FIAF-transgeen, laag vet A. Wordt niet toegepast omdat hiertoe geen aanleiding bestaat.

FIAF-transgeen, hoog vet C. Wordt niet toegepast omdat het praktisch niet uitvoerbaar is.

Anesthesie tijdens verzameling bloed via orbitale punctie, alsmede tijdens bepaling lichaamssamenstelling.

De lichaamssamenstellingmeting zelf levert voor de dieren vrijwel geen ongerief op. Gedurende de meting mogen de dieren echter niet bewegen vandaar dat anesthesie wordt toegepast

Verdere maatregelen zijn niet mogelijk zonder de essentie van de proef geweld aan te doen

8. Toestand van dieren na einde van de proef:

wild-type FVB, laag vet Het dier is gestorven of gedood ter beëindiging van de proef.

wild-type FVB, hoog vet Het dier is gestorven of gedood ter beëindiging van de proef.

FIAF-transgeen, laag vet Het dier is gestorven of gedood ter beëindiging van de proef.

FIAF-transgeen, hoog vet Het dier is gestorven of gedood ter beëindiging van de proef.

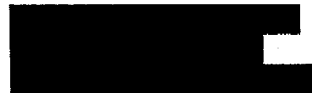
Toelichting:

aan het eind van de proef zullen de dieren worden opgeofferd voor verzameling van weefsels (cervicale dislocatie)

9. Welke alternatieven (vervanging, verfijning, vermindering) zijn voor de beschreven experimenten overwogen en waarom zijn deze verworpen?

Het nabootsen van lipiden metabolisme is niet mogelijk in celweek aangezien het afhangt van de interactie tussen talloze organen die hierbij betrokken zijn (pancreas, lever, spier, vet). Om de effecten van FIAF op het lipidenmetabolisme te onderzoeken zou ook FIAF geïnjecteerd kunnen worden (net zoals bv. insuline) maar de productie van FIAF is nog problematisch. Tevens blijft het dan een dierproef. De gekozen aantallen dieren zijn noodzakelijk aangezien de natuurlijke variatie tussen muizen binnen deze stam (FVB) relatief groot is.

10. Namen van direct betrokkenen bij de dierproef (artikel 9- en 12-functionarissen):



Tabel registratiecode opties voor aanvraag 2005016.d (K14):

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
					31	1	1	01					
wild-type FVB, laag vet	1	01	1	20					01	4	1	4	1
wild-type FVB, hoog vet	1	01	1	20					01	4	1	4	1
FIAF-transgeen, laag vet	2	01	1	20					01	4	1	4	1
FIAF-transgeen, hoog vet	2	01	1	20					01	4	3	4	1

Uw aanvraag 2005016.a (Bestudering van het effect van hoog vet voer in FIAF-transgene muizen), door u aangemeld vanuit DRS heeft van de DEC de status: 'Te wijzigen' gekregen.

De DEC heeft de volgende vragen en opmerkingen:

De DEC schat de mate van ongerief van de orbitapunctie en van de totale proef hoger in en verzoekt u dit naar boven bij te stellen.

Tevens verzoekt de DEC u achteraf terug te melden, hoe de bloedafname uit de staart verlopen is en hoe de staart er na afloop uitzag.

Tenslotte verzoekt de DEC u bij 7 (maatregelen ter beperking van ongerief) de methode van anesthesie te vermelden en bij 8 (toestand van dieren na einde van de proef) aan te geven, hoe de dieren worden gedood.

Uw antwoorden zullen door het klein comité worden besproken en afgehandeld.

Uw aanvraag 2005016.b (Bestudering van het effect van hoog vet voer in FIAF-transgene muizen), door u aangemeld vanuit DRS heeft van de DEC de status: 'Goedgekeurd' gekregen.

De DEC is van mening dat het doel van de proef opweegt tegen het te verwachten ongerief dat de dieren ondergaan en dat de vraag m.b.t. alternatieven voldoende is beantwoord.

Met vriendelijke groet,



Secretaris DEC

Uw aanvraag 2005016.c (Bestudering van het effect van hoog vet voer in FIAF-transgene muizen), door u aangemeld vanuit DRS heeft van de DEC de status: 'Te wijzigen' gekregen.

Indien u deze aanvraag wilt gaan wijzigen, dan selecteert u deze aanvraag en kiest u vanuit het menu 'proef', en dan de optie 'wijzigen'. Er wordt dan een kopie van de originele aanvraag gemaakt. Deze kopie kunt u vervolgens wijzigen, en opnieuw aanmelden.

Met vriendelijke groet,



Secretaris DEC

Uw aanvraag 2005016.d (Bestudering van het effect van hoog vet voer in FIAF-transgene muizen), door u aangemeld vanuit DRS heeft van de DEC de status: 'Goedgekeurd' gekregen.

De DEC is van mening dat het doel van de proef opweegt tegen het te verwachten ongerief dat de dieren ondergaan en dat de vraag m.b.t. alternatieven voldoende is beantwoord.

Met vriendelijke groet,



Secretaris DEC