



Formulier

Projectvoorstel dierproeven

- Dit formulier gebruikt u om uw projectvoorstel van de dierproeven te schrijven
- Bij dit formulier hoort de bijlage Beschrijving dierproeven. Per type dierproef moet u deze bijlage toevoegen.
- Meer informatie vindt u in de 'Toelichting op de te gebruiken formulieren voor de aanvraag van een projectvergunning' op de website www.centralecommissiedierproeven.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0800-789 0789).

1 Algemene gegevens

- | | | |
|-----|--|---|
| 1.1 | Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. | 50100 |
| 1.2 | Vul de naam van de instelling of organisatie in. | Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek (TNO) |
| 1.3 | Vul de titel van het project in. | Fok van APOE*3-Leiden (E3L) en APOE*3-Leiden.CETP (E3L.CETP) muizen |

2 Categorie van het project

- | | | |
|-----|--|--|
| 2.1 | In welke categorie valt het project? | ☐ Fundamenteel onderzoek |
| | | ☐ Translationeel of toegepast onderzoek |
| | <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i> | ☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie |
| | | ☐ Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier |
| | | ☐ Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort |
| | | ☐ Hoger onderwijs of opleiding |
| | | ☐ Forensisch onderzoek |
| | | ☒ Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven |

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

Licht het project toe. Beschrijf de aanleiding, de achtergrond en de context. Besteed aandacht aan de bij vraag 2.1 aangekruiste categorieën.

In meerdere projecten van TNO, zoals bv. AVD50100202317240 en AVD 50100202216407 wordt er gebruik gemaakt van APOE*3-Leiden (E3L) of APOE*3-Leiden.CETP (E3L.CETP) muizen.

Beschrijving van APOE*3Leiden gen

Normale wild-type muizen hebben een zeer snelle klaring van de triglyceriderijke VLDL en LDL lipoproteïnen, maar E3L muizen, dragers van de menselijke APOE*3-Leiden genvariant, hebben door hun humane transgen een verminderde (V)LDL klaring en bootsen daarmee de trage klaring na die bij dragers van APOE*3-Leiden wordt waargenomen. Hierdoor zijn deze dieren zeer gevoelig voor effecten van vet-, suiker- en cholesterolrijke voeding op het plasma cholesterol- en triglyceridegehalte. In tegenstelling tot andere modellen reageren E3L dieren wel op de meeste plasma cholesterolverlagende geneesmiddelen die ook in de kliniek worden gebruikt, en zijn daarom uitermate geschikt voor combinatie- en vergelijkingsstudies.

Beschrijving van het CETP gen

In tegenstelling tot mensen brengen wild-type muizen geen cholesteryl ester transfer protein (CETP), dat cholesterol van HDL naar (V)LDL overbrengt, tot expressie. De dubbel transgene APOE*3-Leiden.CETP (E3L.CETP) muis brengt humaan CETP tot expressie en daarom is dit model translationeel naar de menselijke situatie wat betreft HDL metabolisme. Verder heeft deze muis dezelfde kenmerken als de E3L muis wat betreft het (V)LDL metabolisme.

Deze fok wordt ingezet als heterozygote E3L x wildtype muis om de E3L dieren te genereren en als heterozygote E3L x homozygote CETP muis om de E3L.CETP dieren te genereren. De fok kan niet met homozygote E3L dieren worden ingezet omdat homozygote E3L muizen niet levensvatbaar zijn en al *in utero* overlijden.

De nakomelingen van de beide fokken kunnen in open kooien gehuisvest worden en vertonen geen ongerief.

Ondanks dat de nakomelingen van de heterozygote E3L fok geen ongerief ontwikkelen, vragen we toch deze projectvergunning aan. Dit is gedaan naar aanleiding van de handreiking voor het 'genereren, fokken, genotyperen, monitoren en houden van genetisch gewijzigde dieren', waar voor bovenstaande fokschema's met E3L dieren (heterozygoot x wildtype en/of heterozygoot x homozygoot) een projectvergunning vereist wordt gesteld, aangezien een risico op het ontstaan van een pathologisch fenotype door menselijk handelen niet volledig uitgesloten kan worden wanneer heterozygote E3L dieren onderling gekruist worden.

3.2 Doel

3.2.1 Beschrijf het directe en het uiteindelijke doel van het project. Beschrijf de bijdrage van het behalen van het directe doel aan het uiteindelijke doel.

- Indien het directe doel bestaat uit verschillende subdoelstellingen, benoem deze dan hier.

Het in standhouden van de E3L en de E3L.CETP kolonie om voldoende dieren te kunnen fokken voor gebruik in andere projecten.

3.2.2 Hoe wordt de haalbaarheid van het directe doel gewaarborgd?

De medewerkers die verantwoordelijk zijn voor de fok zijn zeer bekwaam en vakkundig. Doorv TNO worden transgene muizenlijnen gefokt. Het betreft hier lijnen die gebruikt worden voor studies voor onze opdrachtgevers en interne kennisinvesteringsprojecten. De E3L muis en de E3L.CETP dieren zijn mede door TNO in de jaren 90 ontwikkeld en sindsdien worden ze ook binnen TNO gefokt.

3.2.3 Is voor de uitvoering van dit project andere wet- en regelgeving van toepassing die een invloed zou kunnen hebben op het welzijn van de dieren en/of de haalbaarheid van het directe doel?

☒ Nee

☐ Ja > Geef aan welke wet-en regelgeving van toepassing is en beschrijf de effecten daarvan op het welzijn van de dieren en de haalbaarheid van het project.

3.3 Belang

3.3.1 Beschrijf het wetenschappelijk en/of maatschappelijk belang van de hierboven beschreven doelen.

Het belang van het fokken van de dieren is dat de projecten die eerder vergund zijn kunnen worden uitgevoerd.

3.3.2 Benoem de belanghebbenden in het project en beschrijf voor elk van de belanghebbenden wat hun belang is.

Via onze portfolio ondersteunen we zowel de voedings- en farmaceutische industrie als de academische wereld en medische centra bij de ontwikkeling van nieuwe therapieën. Wetenschappers die werkzaam zijn op dit onderzoeksgebied kunnen profiteren van de informatie die openbaar wordt gemaakt via peer-reviewed publicaties. TNO-wetenschappers zijn belanghebbenden en profiteren van de wetenschappelijke informatie en gepubliceerde artikelen. Uiteindelijk zullen patiënten die lijden aan een van de cardio- en metabole aandoeningen die in dit voorstel worden genoemd, profiteren wanneer succesvolle therapieën beschikbaar komen voor patiënten. Hoewel TNO een onafhankelijke non-profit organisatie is, kan TNO voor individuele studies ook commerciële belangen/winst hebben. Daarnaast zijn de proefdieren belanghebbenden, het is niet in hun belang om gebruikt te worden in deze fok of vervolgstudies.. H

3.4 Strategie

3.4.1 Geef een overzicht van de algemene opzet van het project. Besteed aandacht aan de eventuele fasering in de uitvoering en de samenhang. Vermeld eventuele mijlpalen, keuzemomenten en besliscriteria.

Het foksysteem wat wordt gehanteerd is gebaseerd op de 'Jackson breeding strategy'. Hierin wordt gefokt met een kern- en een productiefok.

3.4.2 Onderbouw de gekozen strategie.

Met de gekozen strategie wordt het fokken van overbodige dieren zoveel mogelijk voorkomen.

De kernfok is de kern van de stam, deze moet gezond zijn om altijd op terug te kunnen vallen. Deze dieren staan 1 op 2 (E3L fok; 1 man op 2 vrouwen) in fok en worden volledig vervangen met nakomelingen uit dezelfde kernfok. Er wordt dan met de volgende generatie gefokt. De overige nakomelingen gaan naar de productiefok, volgens de breeding strategy van Jackson zou er nog een expansiefok moeten zijn. Binnen TNO-MHR is besloten alleen een kernfok aan te houden, om het fokoverschot te beperken. De nakomelingen van de productiefok zijn alleen voor studies bedoeld en niet voor de fok. Er mogen ook dieren uit de kernfok uitgeleverd worden voor studies indien er verder voldoende dieren vanuit de productiefok zijn. Het is eenrichtingsverkeer, d.w.z. dat dieren uit productiefok niet terug gaan teruggaan naar de kernfok. Dit beschermt de microbiële en genetische status van de lijn. De kernfok is gehuisvest in IVC stellingen in de fokunit als extra bescherming voor behoud van de gezondheidsstatus. De productiefok staat in open kooien aan de conventionele zijde.

3.4.3 Benoem de type dierproeven. Vul per type dierproef een bijlage Beschrijving dierproeven in.

Volgnummer	Titel bijlage Beschrijving dierproef
1	E3L en E3L.CETP fok
2	
3	

4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	