

# Analyse

**Vakblad voor**  
biomedisch laboratoriummedewerkers



## What's in a name? Nomenclatuur van proefdieren

***Borrelia***

Interpretatie antistof testen

**Vernieuwend auditen**

Persoonlijke waardering

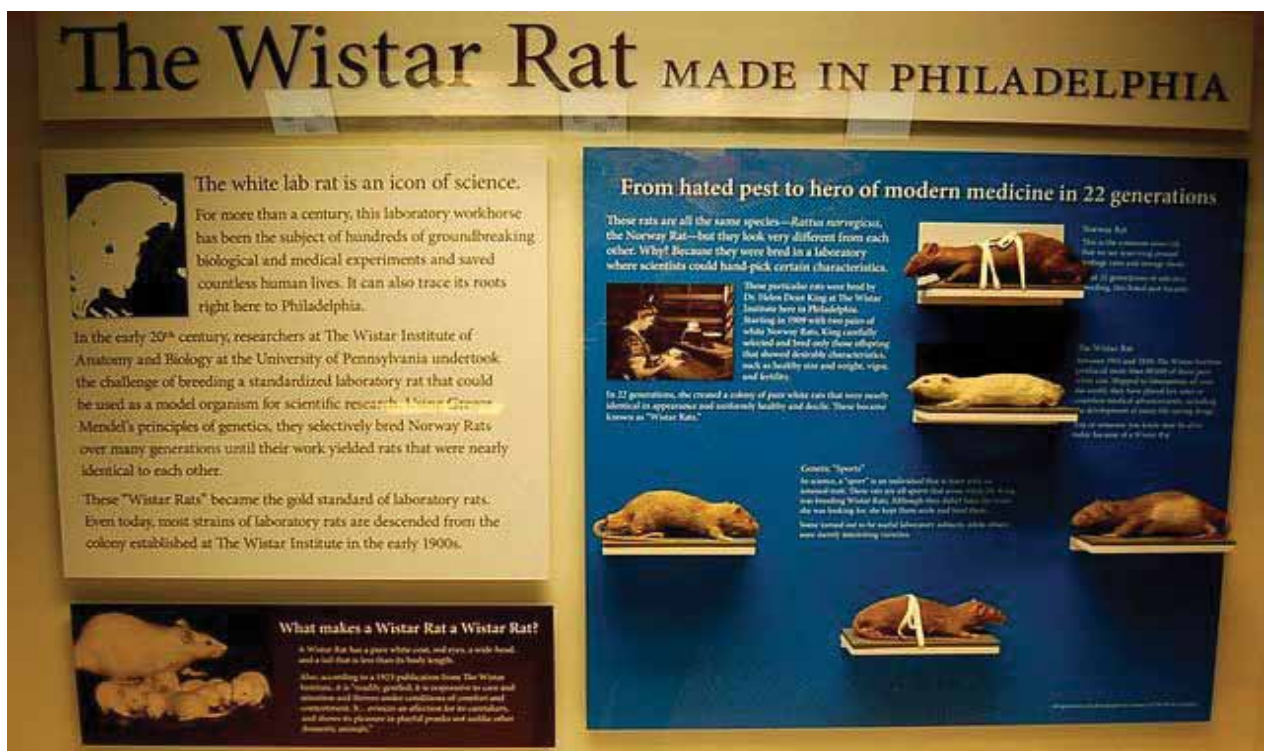
**WHAKC-verslag**

Werken tot je 67ste

# Nomen est omen: Nomenclatuur van labmuizen en -ratten

Hein van Lith, afdeling Dierenwelzijn & Proefdierkunde, Departement Dier in Wetenschap en Maatschappij, Faculteit der Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht

Het niet naleven van de internationaal afgesproken nomenclatuurregels voor het beschrijven van stammen, lijnen en kolonies van laboratoriummuizen en -ratten kan leiden tot verwarring en in sommige gevallen zelfs tot fouten. In biomedisch onderzoek is het daarom van cruciaal belang dat iedereen die met laboratoriummuizen of -ratten werkt deze proefdieren op de juiste manier aanduidt. Dit artikel beschrijft de voornaamste regels.



Figuur 1 De ratten van het beroemde Wistar Institute (<http://www.wistar.org>).

De nomenclatuur (het op een systematische wijze benoemen) van stammen, lijnen en kolonies van laboratoriummuizen en -ratten speelt een belangrijke rol bij de verslaggeving van het dierexperimentele onderzoek. In een publicatie moet altijd op de juiste manier vermeld worden met welke (sub)stam(men) gewerkt is, zodat andere laboratoria in staat zijn desgewenst het onderzoek te herhalen en erop voort te bouwen. Helaas is dit anno 2013 nog steeds niet altijd het geval. In het artikel van Bueno en collega's (1) bijvoorbeeld wordt gebruikgemaakt van Wistar-ratten (figuur 1), maar de onderzoekers hebben niet nader omschreven om wat voor soort Wistar-ratten het gaat. Hetgeen

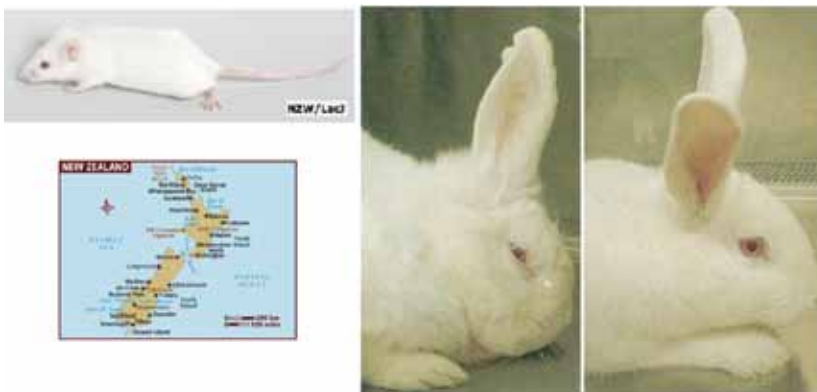
een probleem is, want er bestaan zowel *outbred kolonies* (bijvoorbeeld Hsd:WI) als *inteeeltstammen* (bijvoorbeeld WIST/Nhg) van de Wistar-rat (2). En als het al om outbred Wistars zou gaan, dan is het zo dat er enorme verschillen kunnen zijn tussen Wistar-ratten die afkomstig zijn van verschillende leveranciers (3). Of wat te denken van een publicatie waarin slechts vermeld wordt dat men met 'BALB/c'-muizen heeft gewerkt (4). De vraag die zich dan vervolgens opdringt is natuurlijk: 'Met welke substam dan?' Immers, er zijn meerdere BALB/c-stammen (figuur 2). Een dergelijke situatie doet zich tevens voor in het artikel van Zysler en collega's (5), maar daarin heeft men de

nomenclatuurregels helemaal aan de laars gelapt want men heeft het over Balb-c-muizen in plaats van BALB/c-muizen. Kwalijk is ook als in 2013 nog een verouderde (sub)stamnaam van de 129 (muizen-inteeltlijn) gebruikt wordt (6), terwijl reeds in 1999 een revisie omtrent de nomenclatuur van de 129 heeft plaatsgevonden (7). Doordat men zich soms onvoldoende bewust is van het hoe en waarom van de (sub)stam-nomenclatuur, kan er zelfs sprake zijn van een mislukte dierproef. Bijvoorbeeld wanneer genetisch gemodificeerde muizen op een C57BL/6N-achtergrond vergeleken zouden worden met wildtype (controle) C57BL/6NJ- of C57BL/6J-muizen (8). Kortom er gaat nog (te) veel mis





**Figuur 2** Gedeeltelijke stamboom van BALB/c-muizen.



**Figuur 3** Een 'New Zealand white' inteeltmuis (linker plaatje), inteeltkonijn (middelste plaatje) en outbred konijn (rechter plaatje).

bij dierexperimentele studies als het gaat om het in acht nemen van de nomenclatuurregels en -richtlijnen.

Biomedisch analisten en onderzoekers maken regelmatig gebruik van laboratoriummuizen of -ratten en op gezette tijden worden in *Analyse* dan ook onderwerpen beschreven waarin wordt gewerkt met muis- of ratmodellen voor een bepaalde humane ziekte of aandoening. Ook in deze artikelen moeten de juiste stamnamen van de proefdieren vermeld worden. Reden om in *Analyse* eens aandacht aan de basale nomenclatuurregels en -richtlijnen te besteden. Een uitgebreide beschrijving van de nomenclatuurregels voor laboratoriummuizen en -ratten is overigens te vinden op de website van Mouse Genome Informatics: <http://www.informatics.jax.org/mgihome/nomen/strains.shtml>. Dit online-document is opgesteld door de International Committee on Standardized Genetic Nomenclature for Mice en de Rat Genome and Nomenclature Committee. Uitleg van de basale nomenclatuurregels aan de hand van een animatie ('What's in a name? Information you should know about your mouse') is eveneens op de website van Mouse Genome Informatics te vinden: <http://jaxmice.jax.org/>

[support/nomenclature/tutorial.html](http://support/nomenclature/tutorial.html).

### Inteeltstammen

Dieren van een inteeltstam (of -lijn) zijn genotypisch bijna identiek als gevolg van strenge inteelt; ze zijn te beschouwen als eenenige meerlingen. Volgens afspraak mag men pas van een inteeltstam spreken na minstens 20 achtereenvolgende generaties van (volle) broer x (volle) zuster-paringen of van nakomeling x jongste ouder. Gemiddeld is dan 98,4% van het aantal genen van heterozygote naar homozygote toestand overgegaan. Binnen een inteeltstam komt dus altijd nog een zekere 'restvariatie' voor; desondanks spreekt men van een isogene stam. Dieren worden overigens isogeen genoemd als ze genotypisch identiek zijn. Een inteeltstam wordt aangeduid met een aantal hoofdletters uit het Latijnse schrift (bijvoorbeeld muis: **SJL**, rat: **LEW**) of een combinatie van deze letters met Arabische cijfers. In het laatste geval moet de naam wel met een hoofdletter beginnen (bijvoorbeeld muis: **C57BL**, rat: **F344**). Uitzonderingen hierop vormen enkele historisch gegroeide namen van inteeltstammen (muis: **129**, alleen cijfers; muis: **BALB/c**, de 'c'). Men

moet erop letten dat inteeltstammen van de rat en de muis niet dezelfde notatie krijgen. Jammer genoeg is dat in het verleden niet altijd gelukt. Zo kennen we zowel ratten- als muizenstammen met de naam **DA** of **SD**. Echter, door toevoeging van de substamcode (zie hierna) is de naam doorgaans toch weer uniek geworden. Inteeltstammen die dezelfde oorsprong hebben, maar van elkaar gescheiden zijn vóór 20 achtereenvolgende generaties van broer x zuster-paringen, zijn verwante inteeltstammen. Hun relatie moet tot uitdrukking worden gebracht in de nomenclatuur. Dat is bijvoorbeeld het geval bij de **RHA**- en **RLA**-inteeltstammen van de rat, of bij de volgende inteeltstammen van de muis: **NZB**, **NZC**, **NZO**, **NZW**, **NZY**. Opmerkelijk is de naam **NZW**, hetgeen een afkorting is van 'New Zealand white'. Naast **NZW**-konijnen (outbred én inteelt) bestaan er dus ook **NZW**-(inteelt)muizen (figuur 3).

### Substammen

Bij muis en rat worden van een groot aantal inteeltstammen meerdere substammen aangehouden. Een inteeltstam wordt verondersteld opgedeeld te zijn in substammen wanneer genetische verschillen ten opzichte van de oorspronkelijke inteeltstam zichtbaar worden. Deze verschillen kunnen:

1. het gevolg zijn van de resterende variatie die er op het moment van afsplitsing nog aanwezig was in de oorspronkelijke inteeltstam;
2. veroorzaakt worden door een of meerdere mutaties; en
3. het resultaat zijn van contaminaties. Daarom wordt bij de volgende situaties aangenomen dat er sprake is van substammen:
  - Indien een subpopulatie van een inteeltstam zich afsplitst ná 20, maar vóór 40 achtereenvolgende generaties van broer x zuster-paringen (of van nakomeling x jongste ouder), dan wordt de afgescheiden populatie een substam genoemd. De resterende genetische variatie in de inteeltstam kan er kennelijk voor zorgen dat de substam genetisch gezien verschillend wordt van de oorspronkelijke inteeltstam.
  - Er kunnen ook verschillen optreden wanneer na meer dan 40 generaties opsplitsing plaatsvindt in twee of meer lijnen en deze voor 100 of meer generaties vanaf hun gemeenschappelijke voorouders apart worden aangehouden. Dan spreken we eveneens van substammen. De genetische verschillen zijn dan waarschijnlijk het gevolg van mutaties.
  - Indien er genetische verschillen tussen subpopulaties ontdekt worden. Deze verschillen kunnen als gevolg van de hiervoor genoemde oorzaken ontstaan zijn, maar kunnen ook

[vervolg op volgende pagina >](#)

Labcode	Status	Investigator	Organization
<a href="#">A</a>	active	The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam	The Netherlands Cancer Institute
<a href="#">Ahs</a>	active	Alfred H. Schinkel	The Netherlands Cancer Institute
<a href="#">Bor</a>	active	Piet Borst	The Netherlands Cancer Institute
<a href="#">Bm</a>	active	Anton Berns	The Netherlands Cancer Institute
<a href="#">Dem</a>	active	Peter Demant	The Netherlands Cancer Institute
<a href="#">Hi</a>	active	Jo Hilgers	The Netherlands Cancer Institute
<a href="#">Htr</a>	active	Hein Te Riele	Netherlands Cancer Institute/Antoni Van Leeuwenhoekhuis
<a href="#">Jbo</a>	active	Jannie Borst	The Netherlands Cancer Institute
<a href="#">Jcbs</a>	active	Dr. Heinz Jacobs	The Netherlands Cancer Institute
<a href="#">Jgc</a>	active	John G Collard	The Netherlands Cancer Institute
<a href="#">Jion</a>	active	Jos Jonkers	Division of Molecular Biology, Netherlands Cancer Institute
<a href="#">Krf</a>	active	Dr. Paul Krimpenfort	The Netherlands Cancer Institute
<a href="#">Mvl</a>	active	Maarten van Lohuizen	The Netherlands Cancer Institute
<a href="#">Ni</a>	retired	Code Retired--Robertha van Nie	The Netherlands Cancer Institute
<a href="#">Nki</a>	active	The Netherlands Cancer Institute	The Netherlands Cancer Institute
<a href="#">Rebr</a>	active	Rene Bernards	The Netherlands Cancer Institute
<a href="#">Rvl</a>	active	Rene A. W. van Lier	The Netherlands Cancer Institute
<a href="#">Son</a>	active	Arnoud Sonnenberg	The Netherlands Cancer Institute
<a href="#">Whm</a>	active	Dr Wouter Moolenaar	The Netherlands Cancer Institute

**Figuur 4** Officiële laboratoriumcodes van het Nederlands Kanker Instituut.

Afkorting	Stam	Afkorting	Stam
<b>129P</b>	129P3/J	<b>L</b>	C57L/J
<b>129S</b>	129S1/SvImJ	<b>CBACa</b>	CBA/CaGnLe
<b>AHe</b>	A/HeJ	<b>CB</b>	CBA
<b>A</b>	A/J	<b>C3</b>	C3H/HeJ
<b>AK</b>	AKR/J	<b>C3Fe</b>	C3HeB/FeJ
<b>CBY</b>	BALB/cByJ	<b>D1</b>	DBA/1J
<b>C</b>	BALB/cJ	<b>D2</b>	DBA/2J
<b>B</b>	C57BL	<b>NZB</b>	NZB/BINJ
<b>B6</b>	C57BL/6J	<b>NZW</b>	NZW/LacJ
<b>B10</b>	C57BL/10J	<b>SJL or J</b>	SJL/J
<b>BR</b>	C57BR/cdJ	<b>SW</b>	SWR/J

**Figuur 5** Officiële afkortingen van muizeninteeletstammen.

het gevolg zijn van contaminatie (vermenging van dieren met een andere herkomst). Dit resulteert waarschijnlijk in sterke genetische verschillen en kan daarom onderscheiden worden van een mutatie. Als contaminatie de boosdoener is, dan moet de substam worden herbenaemd. Bijvoorbeeld **A2G** is een (sub)stam die ontstaan is als gevolg van contaminatie van inteeletstam A op het moment dat deze stam bij Glaxo (G) werd aangehouden.

Substammen krijgen de naam van de oorspronkelijke inteeletstam, gevolgd door een schuine streep (/) en de laboratoriumcode van een bepaald instituut, laboratorium of onderzoeker (bijvoorbeeld **A/J**). Deze code bestaat uit een tot vier letters (een hoofdletter gevolgd door kleine letters). Laboratoriumcodes worden toegewezen door het Institute of Laboratory Animal Research (ILAR): <http://dels.nas.edu/global/ilar/Lab-Codes>.

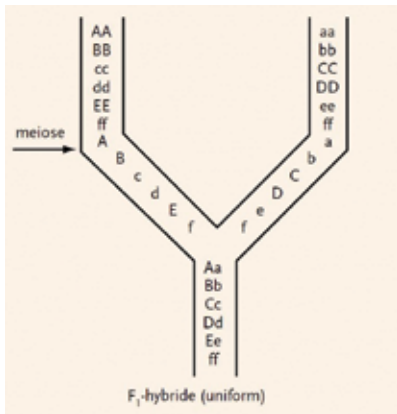
In figuur 4 zijn als voorbeeld de laboratoriumcodes van het Nederlands Kanker Instituut te vinden. Als door een laboratorium meerdere substammen van een stam worden aangehouden, wordt de laboratoriumcode voorafgegaan door een (serie)nummer (bijvoorbeeld muis: **FL/1Re** en **FL/2Re**; rat: **DSS/1N**, **DSS/2N** en **DSS/3N**).

Substammen kunnen de basis zijn voor andere substammen. Bijvoorbeeld omdat een ander instituut met die substam een eigen kolonie gaat opzetten. Zo is de **C3H/HeH** een muizensubstam die aangehouden is bij Harwell (H) die afkomstig was van de Heston (He)-C3H-substam. De laboratoriumcodes moeten achter elkaar geplaatst worden en volledig zijn. In publicaties mogen stamnamen afgekort worden, nadat eerst in die publicatie de volledige en juiste naam is gegeven. Men moet dan wel de officiële afkortingen gebruiken, tenminste als die er zijn (figuur 5).

### F<sub>1</sub>-hybriden

F<sub>1</sub>-hybriden zijn de eerste generatie (F<sub>1</sub>) nakomelingen uit een kruising van twee inteeletstammen. Individuele F<sub>1</sub>-hybriden van een bepaalde kruising zijn ten opzichte van elkaar genetisch identiek (isogeen). Tevens zijn alle individuen van zo'n F<sub>1</sub> heterozygoot





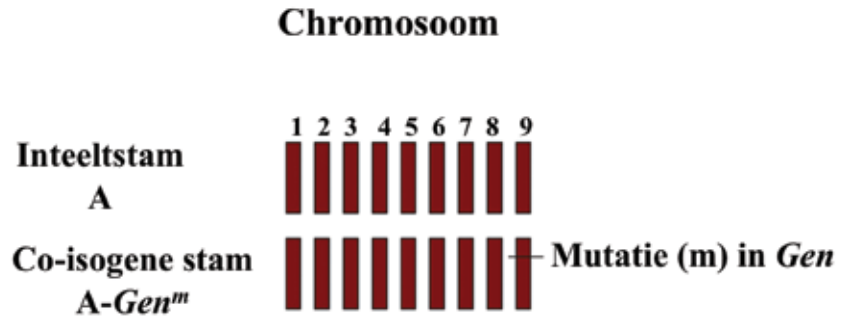
**Figuur 6** De F<sub>1</sub>-hybride is uniform en heterozygoot voor alle genen waarvoor de beide ouderstammen van elkaar verschillen.

voor alle genen waarvoor de beide ouderstammen van elkaar verschillen (figuur 6). F<sub>1</sub>-hybriden worden aangeduid met hoofdletterige afkortingen (het liefst afkortingen gebruiken die geregistreerd zijn bij het ILAR; figuur 5) van de twee ouderstammen (de moeder-inteeltstam eerst) gevolgd door F<sub>1</sub>. Echter, in publicaties moet eerst de volledige en juiste naam van de F<sub>1</sub>-hybride gegeven worden en vervolgens kan de afkorting gebruikt worden. De volledige naam van de nakomelingen (ratten) van een kruising tussen een F344/NNia-moeder en een BN/RijNia-vader is (F344/NNia x BN/RijNia)F<sub>1</sub>. Deze naam moet dus eerst in de publicatie gegeven worden, vervolgens mag een verkorte naam gebruikt worden, bijvoorbeeld F3BNF1 of FBNF1. Bij gebruik van F<sub>1</sub>-hybriden dient men erop bedacht te zijn dat het in een experiment kan uitmaken welke van de twee ouderstammen de moeder- respectievelijk vaderdieren heeft geleverd. Dit wordt tot uitdrukking gebracht in de naam. Voorbeelden:

- D2B6F1** Nakomelingen (muizen) van een kruising tussen een DBA/2J-moeder en een C57BL/6J-vader. Volledige naam is (DBA/2J x C57BL/6J)F<sub>1</sub>.
- B6D2F1** Nakomelingen (muizen) van een kruising tussen een C57BL/6J-moeder en een DBA/2J-vader. Volledige naam is (C57BL/6J x DBA/2J)F<sub>1</sub>.

### Co-isogene stammen

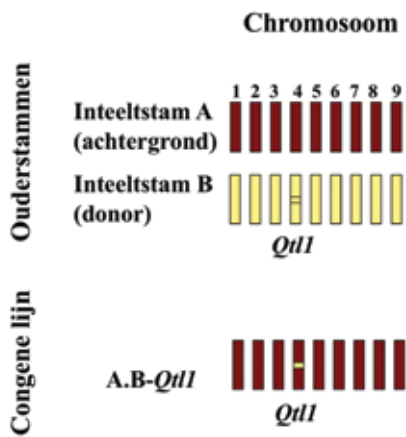
Een inteeltstam die genetisch identiek (isogeen) is aan een andere inteeltstam – behalve voor één locus – wordt een co-isogene stam of lijn genoemd (figuur 7). Co-isogene lijnen ontstaan regelmatig als gevolg van een spontane mutatie in een gen.



**Figuur 7** Co-isogene lijn.

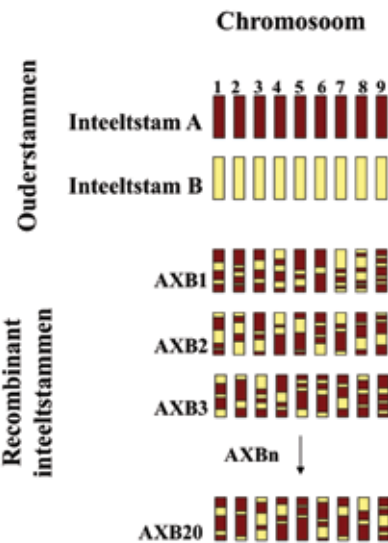


**Figuur 8** Lakenvelders: koe (a), haan met drie hennen (b) en muizen (c).



**Figuur 9** Congene lijn.

Co-isogene lijnen kunnen echter ook ontstaan als een gen gemodificeerd wordt middels de embryonale stamcel (ES-cel)-techniek. Chemisch of stralingsgeïnduceerde mutanten met een inteeltachtergrond kunnen eveneens als co-isogeen beschouwd worden. Een co-isogene lijn wordt weergegeven met de volledige naam van de stam waarmee de lijn co-isogeen is. Dit wordt gevolgd door een liggend streepje (-). Vervolgens komt er (*cursief*) het gen-symbool met daarbij het gemuteerde allel in <sup>superscript</sup> (en *cursief*), althans als de allelische variant ontstaan is door een spontane mutatie of chemisch geïnduceerde mutatie. Bijvoorbeeld de **C57BL/6J-Tyr<sup>c-2J</sup>** co-isogene lijn; het betreft hier een spontane mutatie van het tyrosinase (= albino) locus in de C57BL/6J-inteelstam. De mutatie heeft als gevolg dat in haren en ogen het pigment ontbreekt. Ofwel het is een C57BL/6J-lijn die albino is. Een ander voorbeeld is de **C3H/R1-bt<sup>1R</sup>**-stam. Deze mutatie ontstond als gevolg van de chemische stof ENU (*N*-ethylnitrosourea). Het effect van deze mutatie is dat dieren met een agouti vacht (dat is de normale vachtkleur van de C3H/R1-stam) een witte band (Engels: belt; vandaar de afkorting *bt*) om het lichaam hebben. Dieren van deze co-isogene lijn zijn in feite een soort 'Lakenvelder muizen' (figuur 8). Indien het gaat om een co-isogene lijn die ontstaan is door genetische modificatie middels de embryonale stamcel (ES-cel)-techniek, dan begint de allelcode (in <sup>superscript</sup> en *cursief*) met de letters *tm*; de afkorting van 'targeted mutation' (gerichte mutatie). Vervolgens komt er een serienummer van de aangebrachte gerichte genetische modificatie. Dit wordt ten slotte gevolgd door de registratiecode van het laboratorium of de onderzoeker. **129S7/SvEvBrd-Hprt<sup>b-m2</sup>-Fyn<sup>tm1Sor</sup>** is

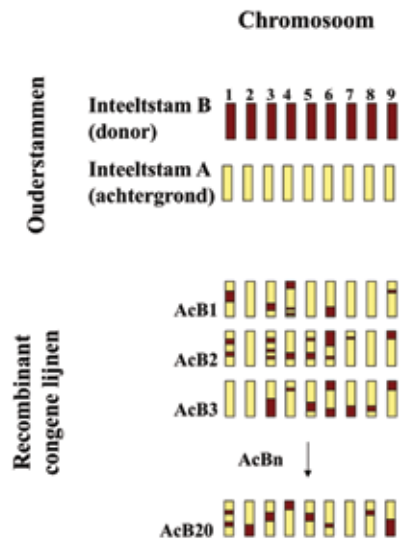


**Figuur 10** Recombinant inteeltstammen.

een voorbeeld van een dergelijke co-isogene lijn. De modificatie van het *Fyn*-gen (de gen-code staat voor *Fyn* proto-oncogene) vond plaats met behulp van ES-cellen van de 129S7/SvEvBrd-*Hprt<sup>b-m2</sup>*-stam (7) en werd uitgevoerd door Philippe Soriano. De chimere dieren werden gepaard met de 129S7/SvEvBrd-*Hprt<sup>b-m2</sup>*-stam en het gemodificeerde allel werd vervolgens in homozygote toestand gebracht. Het resultaat was uiteindelijk een co-isogene lijn. De officiële afkorting voor de 129S7/SvEvBrd-*Hprt<sup>b-m2</sup>*-stam is 129S7 (7). Derhalve zou de naam van deze co-isogene lijn ook **129S7-Fyn<sup>tm1Sor</sup>** mogen luiden. Soms kan de mutatie alleen in stand gehouden worden door middel van het paren van heterozygote dieren. Dit is helaas niet uit de naam van de stam te halen.

### Gemengde inteeltstammen

Gemengde inteeltstammen kunnen ontstaan bij genetische modificatie middels de ES-celtechniek. De techniek is in het algemeen zo dat ES-cellen uit blastocysten van een 129-inteelstam (agouti = grijs/bruine vachtkleur) worden geïsoleerd. Vervolgens probeert men via homologe recombinatie het te bestuderen gen te veranderen. Succesvol genetisch gemodificeerde ES-cellen worden hierna geselecteerd en deze cellen worden dan door middel van micro-injectie in een gastheer-blastocyst, die doorgaans afkomstig is van een C57BL/6-inteelstam (non-agouti; zwarte vachtkleur), gebracht. De geïnjecteerde blastocysten worden in de uterus van een draagmoeder (meestal een C57BL/6-vrouwje; vanwege de goede verzorging van de pups) gebracht. In het nest dat geboren wordt, verraadt een chimere



**Figuur 11** Recombinant congenie lijnen.

muis zich nu door het vlekkenpatroon van zijn vacht. Indien bij een chimere muis de geslachtcelvormende cellen afstammen van de genetisch veranderde ES-cel (de zogenaamde kiembaan-chimera) kan het gemodificeerde allel worden overgedragen op de nakomelingen. Door middel van een fokprogramma kan de ingebrachte mutatie homozygoot gemaakt worden. Bij zo'n fokprogramma wordt een chimere mannetje doorgaans gekruist met een C57BL/6-vrouwje. De nakomelingen hebben nu dus zowel het genoom van de 129- als C57BL/6-inteelstam. De naam van zo'n gemengde inteeltstam bestaat uit drie gedeelten. De (verkorte) notatie van de gastheerstam wordt met een puntkomma (;) gescheiden van de (verkorte) notatie van de donorstam. Dit wordt gevolgd door een liggend streepje. Vervolgens komt er (*cursief*) het gen-symbool met daarbij de allelcode (in <sup>superscript</sup> en *cursief*). De allelcode bestaat uit de letters *tm*, vervolgens een serienummer van de aangebrachte gerichte genetische modificatie en ten slotte de registratiecode van het laboratorium of de onderzoeker. Voorbeeld:

**B6;129-Sigmar1<sup>tm1Lmon</sup>**

Knock-out-muisenlijn met een gemengde inteeltachtergrond. De gerichte genetische modificatie heeft plaatsgevonden in hybride (129X x 129S1)<sub>F1</sub> ES-cellen (ook wel R1-cellen genoemd). De kiembaan-chimera zijn een paar keer teruggekruist op de C57BL/6J-inteelstam. De muizenlijn bezit de eerste gerichte mutatie (*tm1*) op het Sigma 1-receptorgen (*Sigmar1*) en werd uitgevoerd in het laboratorium van Lluís Montoliu

(<sup>Lmon</sup>). Uiteindelijk is van deze lijn een congenie lijn (zie hierna) gemaakt. De naam van die congenie lijn is **B6.129-Sigmar1<sup>tm1Lmon</sup>** (puntkomma is veranderd in punt).

## Congene stammen

Congene stammen (lijnen) (figuur 9) worden geproduceerd door herhaalde terugkruising op een inteeltstam (de achtergrondstam), waarbij men bij iedere terugkruisingsronde selecteert op een bepaalde genetische merker van de donorstam. Op deze manier is het mogelijk om een genetisch bepaalde eigenschap van de donorstam in te kruisen in de achtergrondstam. Een stam die op deze manier gemaakt is, wordt als congeen beschouwd indien er ten minste 10 series van terugkruisingen hebben plaatsgevonden; hierbij geldt het produceren van de F<sub>1</sub>-hybriden als eerste terugkruisingsgeneratie. Door per generatie nakomelingen te selecteren op basis van DNA-merkers, die verspreid liggen over het hele genoom, kan met vier tot zeven terugkruisingen worden volstaan ('speed congenic method'). De naam van congenie stammen bestaat uit drie gedeelten. De volledige of verkorte notatie van de achtergrondstam wordt met een punt (.) gescheiden van de verkorte notatie van de donorstam. Dan volgt er een liggend streepje en vervolgens komt er (*cursief*) het gen-symbool met het in te kruisen allel in <sup>superscript</sup> of (*cursief*) het QTL-symbool. De afkorting QTL staat voor 'Quantitative Trait Locus'. Een QTL is in feite een gebiedje op een chromosoom waarin zeer waarschijnlijk een gen met een zekere invloed op een bepaald kenmerk ligt. Achter de naam dienen nog de laboratoriumcodes geplaatst te worden.

De laboratoriumcodes worden voorafgegaan door een schuine streep (/). Voorbeelden:

### B6.AK-H2<sup>k</sup>/FlaEgJ

Een muizenstam met de genetische achtergrond van C57BL/6J (B6), maar die hiervan verschilt doordat het allel H2<sup>k</sup> van donorstam AKR/J (AK) is ingekruist. De congenie lijn werd gemaakt op het laboratorium van Lorraine Flaherty, die deze stam heeft doorgegeven aan Igor Egorov (Eg). Laatstgenoemde heeft de stam vervolgens in beheer van 'The Jackson Laboratory' (J) gegeven.

### DA.F344-Cia5/Arb

Een rattenstam met de genetische achtergrond van DA/Bkl (DA), waarbij een chromosomaal segment

van de F344/NHsd (F344)-inteeltstam, bevattende de *Cia5*-QTL, is binnengebracht. De congenie lijn werd gemaakt door het National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (Bethesda, Maryland), dat wil zeggen door de 'Arthritis and Rheumatism Branch' (Arb).

## Recombinant-inteeltstammen

Recombinant inteelt (RI)-stammen (lijnen) (figuur 10) worden (meestal) gevormd met de F<sub>2</sub>-nakomelingen van een kruising tussen twee inteeltstammen. Uitgaande van deze F<sub>2</sub>-dieren vinden er vervolgens ten minste 20 generaties opeenvolgende broer x zuster-paringen plaats. RI-stammen die op een onafhankelijke, maar parallelle manier ontstaan zijn uit dezelfde ouderstammen worden tezamen een RI-set of -serie genoemd. RI-stammen worden aangeduid met een of twee hoofdletterige afkortingen van de beide ouderstammen, waarbij de stam die de moederdieren levert eerst genoteerd wordt. De afkortingen van de ouderstammen worden gescheiden door een X zonder spaties. Alle stammen van een RI-set krijgen serienummers, waarbij het er niet toe doet of de lijnen al dan niet op verschillende laboratoria gemaakt zijn. Neemt niet weg dat achter de naam van de set vaak de laboratoriumcodes geplaatst worden. De laboratoriumcodes worden voorafgegaan door een schuine streep (/). Indien de vader-ouderstam op een cijfer eindigt, wordt een liggend streepje tussen dat cijfer en het serienummer geplaatst. Voorbeelden:

### HXB/Ipcv-set

Panel van recombinant-inteeltstammen ontstaan uit een kruising van SHR/OlaIpcv (♀♀)- en BN-Lx/Cub (♂♂)-ratten. SHR/OlaIpcv en BN-Lx/Cub heeft men respectievelijk afgekort tot H en B. De serie van stammen werd gemaakt door en gehouden bij het Institute of Physiology, Czech Academy of Sciences, Praag, Tsjechië (Ipcv).

### BXH/Cub-set

Panel van recombinant-inteeltstammen ontstaan uit een kruising van BN-Lx/Cub (♀♀)- en SHR/OlaIpcv (♂♂)-ratten. BN-Lx/Cub en SHR/OlaIpcv heeft men respectievelijk afgekort tot B en H. De serie van stammen werd gemaakt door en gehouden bij de Charles University, Institute of Biology

and Medical Genetics, Praag, Tsjechië (Cub).

### HXB1, HXB2, HXB3, etc.

Recombinant-inteeltstammen uit de HXB/Ipcv-set.

### BXH2, BXH3, BXH5, etc.

Recombinant-inteeltstammen uit de BXH/Cub-set.

### CX8-15

Recombinant-inteeltstam nummer 15 uit de CX8/J-set. Dit panel van recombinant-inteeltstammen is ontstaan uit een kruising van BALB/cJ (♀♀)- en C58/J (♂♂)-muizen. BALB/cJ en C58/J heeft men respectievelijk afgekort tot C en 8.

## Recombinant-congene stammen

Een variatie op de RI-stammen zijn de zogenaamde recombinant congenie (RC) stammen (lijnen) (figuur 11). Ook bij deze lijnen wordt uitgegaan van een kruising tussen twee inteeltstammen (achtergrondstam x donorstam). Vervolgens worden ten minste twee achtereenvolgende generaties teruggekruist op de achtergrondstam. De nakomelingen van de laatste terugkruising worden onderling gekruist voor het opzetten van een aantal parallel lopende inteeltlijnen. Een stam ontstaan uit twee terugkruisingen, gevolgd door 14 generaties broer x zuster-paringen zal volledig inteelt zijn. De aldus verkregen RC-inteeltstammen bevatten overwegend het genoom van de achtergrondstam, doorspekt met homozygote segmenten van het genoom van de donorstam.

RC stammen worden als volgt weergegeven. Eerst wordt een hoofdletterige afkorting van de achtergrondstam gegeven, dan volgt een kleine c en aansluitend nog een hoofdletterige afkorting van de donorstam. De verschillende lijnen van een RC-panel krijgen serienummers. Indien de donorstam op een cijfer eindigt, wordt een liggend streepje tussen dat cijfer en het serienummer geplaatst. Voorbeelden:

### CcS/Dem-serie

Set van recombinant-congene stammen (muizen) met BALB/cHeA (C) als achtergrondstam en STS/A (S) als donorstam. De serie van stammen werd gemaakt door Peter Demant (Dem).

### CcS1/Dem, CcS2/Dem,

### CcS3/Dem, etc.

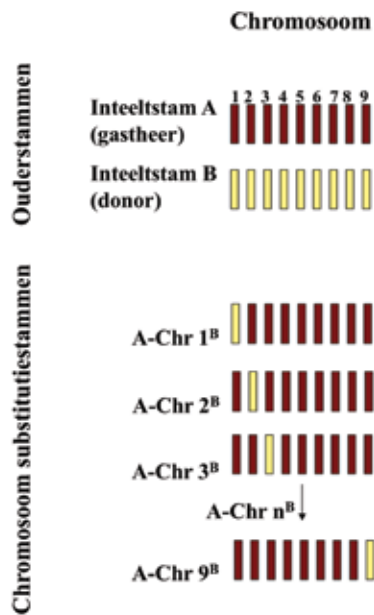
Recombinant-congene stammen uit de CcS/Dem-serie.

### B6cC3-1/KccJ

Recombinant-congene stam nummer 1. Deze lijn is ontstaan uit de C57BL/6J-Tyrc<sup>-23</sup> (B6) als achtergrondstam

vervolg op volgende pagina >



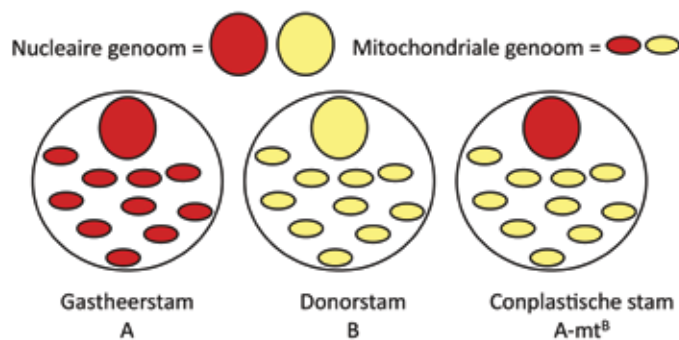


**Figuur 12** Chromosoom-substitutiestammen.

en C3H/HeJ (C3) als donorstam. De stam werd gemaakt op het Kimmel Cancer Center, Thomas Jefferson University, Philadelphia (Kcc) en is thans in beheer bij The Jackson Laboratory (J).

### Chromosoom-substitutiestammen

Bij de vorming van een chromosoom-substitutiestam – ook wel consome lijn (figuur 12) genoemd – wordt één chromosoom van een inteeltstam (de donorstam) in z'n geheel ingekruist in het genoom van een andere inteeltstam (de gastheerstam). Een volledige set van chromosoom-substitutiestammen bestaat bij de muis uit 21 en bij de rat uit 22 stammen. Elke stam van zo'n set is ontstaan uit dezelfde donor- en gastheerstam, maar heeft wel een ander chromosoom van de gastheerstam dat vervangen is door het overeenkomstige chromosoom van de donorstam. Chromosoom-substitutiestammen worden weergegeven met de volledige naam van de gastheerstam. Deze wordt gevolgd door een liggend streepje (-) en de letters Chr (chromosoom). Vervolgens komt er eerst een spatie en dan een (Arabisch) cijfer dat betrekking heeft op het chromosoom dat ingekruist is. Het chromosoomnummer draagt een superscript bij zich: het stamsymbool, dat wil zeggen de verkorte notatie van de donorstam. Hierna komt een schuine streep, gevolgd door de laboratoriumregistratiecode van degene die de stam houdt of heeft gemaakt. Indien een aantal dieren van een consome



**Figuur 13** Conplastische stam.

lijn naar een ander instituut wordt overgebracht en daar als inteeltstam verder wordt aangehouden, beschouwt men deze lijn als een substam. Achter de notatie komt dan nog de laboratoriumregistratiecode van dat andere instituut. C57BL/6J-Chr 19<sup>A</sup>/NaJ is bijvoorbeeld de notatie van een consome lijn die chromosoom 19 van de A/J (A) op een C57BL/6J-achtergrond bezit. De consome lijn werd gemaakt in het laboratorium van Nadeau (Na). Enkele dieren van deze lijn zijn overgebracht naar het Jackson Laboratory (J), waar de lijn als inteeltstam verder wordt aangehouden.

### Conplastische stammen

Conplastische stammen (figuur 13) zijn stammen waarbij de mitochondriën van de gastheerstam vervangen zijn door die van de donorstam. Conplastische stammen worden weergegeven met de volledige naam van de gastheerstam. Deze wordt gevolgd door een liggend streepje (-) en de letters mt (mitochondriën). Vervolgens komt de naam van de donorstam in superscript. Voorbeelden: C57BL/6-mt<sup>BALB/c</sup>

Een muizenstam met het nucleaire genoom van de C57BL/6J en het mitochondriale genoom van de BALB/c.

SHR/Ola-mt<sup>BN/CrI</sup>

Een rattenstam met het nucleaire genoom van de SHR/Ola en het mitochondriale genoom van de BN/CrI.

### Mate van inteelt

Desgewenst kan in de notatie het aantal achtereenvolgende broer x zuster-paringen vermeld worden. Tussen haken wordt dan een F, gevolgd door het aantal generaties, achter de naam van de inteeltstam geplaatst; bijvoorbeeld ACI/N(F159). Als de informatie over het totale aantal generaties ontbreekt, maar wel bekend is wat het minimum aantal recente generaties is, komt tussen haken na de F een vraagteken plus

het aantal bekende achtereenvolgende generaties van broer x zuster-paringen. Bijvoorbeeld C3H/HeJ-ruf (F?<sup>+</sup>25). Het is ook mogelijk om bij een co-isogene stam het aantal broer x zuster-paringen vanaf het ontstaan van de mutatie kenbaar te maken. Voorbeeld:

BALB/c-Foxn1<sup>nu</sup>(F110 + F23)

Na 110 generaties van broer x zuster-paringen is bij de BALB/c-inteeltstam de haarloze mutatie ontstaan. Ondertussen is deze mutatie al 23 generaties van broer x zuster-paringen in stand gehouden.

### Genetisch gemodificeerde muizen- en rattenlijnen

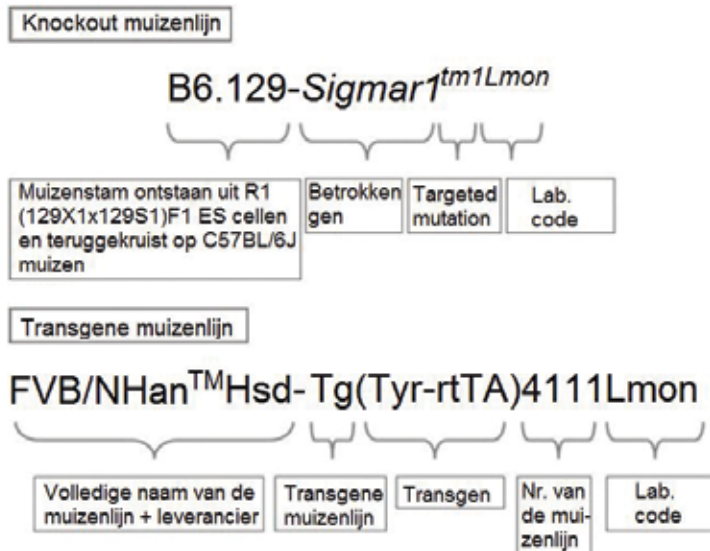
Zoals in de paragrafen 'Co-isogene stammen' en 'Gemengde inteeltstammen' valt te lezen is de naamgeving voor een lijn die ontstaan is door genetische modificatie middels de ES-celtechniek behoorlijk complex. Dit geldt ook voor transgene lijnen (figuur 14). Meer informatie omtrent nomenclatuurregels van genetisch gemodificeerde lijnen is te vinden in het artikel van Montoliu en Whitelaw (9) en op de website van Mouse Genome Informatics: <http://www.informatics.jax.org/mgihome/nomen/gene.shtml#tim>.

### Outbred-kolonie

Er zijn dierexperimenten die uitgevoerd worden met een niet-ingeteelde kolonie van muizen of ratten. Voor het in stand houden van zo'n kolonie mogen er dus geen paringen tussen verwante individuen plaatsvinden. Voor het selecteren van de fokdieren wordt daarom vaak gebruikgemaakt van een computerprogramma. Zo'n stam wordt een random-bred-populatie genoemd. In een gesloten kolonie, die door middel van een random-breedingsysteem (willekeurig fokstelsel) in stand gehouden wordt, bedraagt de toename van de inteeltcoëfficiënt per generatie:

$$\Delta F = 1/(8N_m) + 1/(8N_v)$$





**Figuur 14** Complexe nomenclatuur van een knock-out en transgene muizenlijn.

Hierbij zijn  $N_m$  en  $N_v$  respectievelijk het aantal mannelijke en vrouwelijke fokdieren. Indien  $N_m \approx N_v$ , dan is  $\Delta F = 1/(2N)$ , waarbij  $N$  het totale aantal fokdieren is. Wanneer een random-bred-populatie gedurende ten minste vier generaties als een gesloten kolonie is aangehouden, kan deze kolonie aangeduid worden als een outbred-kolonie. Voorwaarde voor een outbred-kolonie is dat de toename van de inteeltcoëfficiënt niet meer dan 1% per generatie bedraagt. De notatie van een outbred-kolonie begint met een laboratoriumcode, dan komt er een dubbele punt (:) en aansluitend volgt de koloniaanduiding. De koloniecodelijst bestaat uit een of meerdere hoofdletters en cijfers, maar begint altijd met een hoofdletter. Indien de kolonie drager is van een (spontane) mutatie, komt er achter de notatie een liggend streepje (-) gevolgd door (*cursief*) het gensymbool met daarbij het gemuteerde allel in <sup>superscript</sup>. Voorbeelden:

**Tac:ICR**

Een ICR outbred-kolonie van muizen aangehouden bij Taconis Farms, Inc.

**NTac:SD**

Een SD outbred-kolonie van ratten aangehouden bij Taconis Farms, Inc., die afkomstig was van de National Institutes of Health (N) SD outbred-kolonie.

**CrI:CD1-Foxn1<sup>nu</sup>**

Een CD-1 outbred-kolonie van muizen aangehouden bij Charles River Laboratories. In deze CD-1-kolonie heeft een spontane mutatie plaatsgevonden en deze mutatie is vervolgens in stand gehouden. Het autosomale recessieve allel veroorzaakt haarloosheid en afwezig-

heid van de thymus (*Foxn1* staat voor 'forkhead box N1' en nu is een afkorting van 'nude', naaktheid).

### Ten slotte

Het gebruik van correcte nomenclatuur voor het beschrijven van stammen, lijnen en kolonies van laboratoriummuizen en -ratten is van essentieel belang voor de interpretatie en het archiveren van experimentele gegevens van deze laboratoriumdieren. Het is niet voor niets dat het gebruik van de juiste nomenclatuur wordt aanbevolen in de zogenaamde ARRIVE-guidelines (Animal Research: Reporting *In Vivo* Experiments) van het NC3Rs (National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research; <http://www.nc3rs.org.uk/page.asp?id=1357>). In een tijd waar het delen van gegevens, meta-analyses van experimentele resultaten en 'systematic reviews' (10) steeds belangrijker wordt in wetenschappelijk onderzoek, kan het niet naleven van de nomenclatuurregels en -richtlijnen leiden tot verwarring en in sommige gevallen zelfs tot fouten. Hopelijk draagt dit artikel eraan bij om dit te voorkomen.

### De auteur

Dr. H.A. (Hein) van Lith studeerde biologie en promoveerde aan de Universiteit Utrecht. Thans is hij als universitair hoofddocent en proefdier-geneticus werkzaam bij de afdeling Dierenwelzijn & Proefdierkunde, Departement Dier in Wetenschap en Maatschappij, Faculteit der Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht.

### Literatuur

- Bueno L, Beaufrand C, Theodorou V, Andro-Delestrain M-C. Influence of simethicone and alverine on stress-induced alterations of colonic permeability and sensitivity in rats: beneficial effect of their association. *J Pharm Pharmacol* 2013. doi: 10.1111/jphp.12021.
- Clause BT. The Wistar rat as a right choice: establishing mammalian standards and the ideal of a standardized mammal. *J Hist Biol* 1993;26:329-49.
- Palm S, Hävermark Å, Meyerson BJ, Nylander J, Roman E. When is a Wistar a Wistar? Behavioral profiling of outbred Wistar rats from five different suppliers using the MCSF test. *Appl Anim Behav Sci* 2011;135:128-37 (doi: 10.1016/j.applanim.2011.08.010).
- Normando VMF, Mazzoli-Rocha F, Moreira DKM, Barcellos BC, Picanço-Diniz DW, Zin WA. Regular exercise training attenuates pulmonary inflammatory responses to inhaled alumina refinery dust in mice. *Respir Physiol Neurobiol* 2013. doi: 10.1016/j.resp.2012.12.010.
- Zysler RD, Lima Jr E, Vasquez Mansilla M, Troiani HE, Mojica Piscioti ML, Gurman P, Lamagna A, Colombo L. A new quantitative method to determine the uptake of SPIONs in animal tissue and its application to determine the quantity of nanoparticles in the liver and lung of Balb-c mice exposed to the SPIONs. *J Biomed Nanotechnol* 2013;9:1-4 (doi: 10.1166/jbnn.2013.1467).
- Saintigny P, Massarelli E, Lin S, et al. CXCR2 expression in tumor cells is a poor prognostic factor and promotes invasion and metastasis in lung carcinoma. *Cancer Res* 2013. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-0263.
- Festing MFW, Simpson EM, Davisson MT, Mobraaten LE. Revised nomenclature for strain 129 mice. *Mamm Genome* 1996;10:836.
- Bourdi M, Davies JS, Pohl LR. Mispairing C57BL/6 substrains of genetically engineered mice and wild-type controls can lead to confounding results as it did in studies of JNK2 in acetaminophen and concanavalin A liver injury. *Chem Res Toxicol* 2011;24:794-6 (doi: 10.1021/tx200143x).
- Montoliu L, Whitelaw CBA. Using standard nomenclature to adequately name transgenes, knockout gene alleles and any mutation associated to a genetically modified mouse strain. *Transgenic Res* 2011;20:435-40 (doi: 10.1007/s11248-010-9428-z).
- Leenaars M, Hooijmans CR, Veggel N, Riet G ter, Leeflang M, Hooft L, Wilt GJ van der, Tillema A, Ritskes-Hoitinga M. A step-by-step guide to systematically identify all relevant animal studies. *Lab Anim* 2012;46:24-31 (doi: 10.1258/la.2011.011087).