

Inventaris Wob-verzoek W15-11									
nr.	document	wordt verstrekt				weigeringsgronden			
		reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1
	NTS 2015168								
1	Aanvraagformulier				x		x	x	
2	Niet-technische samenvatting	x							
3	Projectvoorstel				x	x	x	x	
4	Bijlage beschrijving dierproeven 1				x	x	x	x	
5	Bijlage beschrijving dierproeven 2				x	x	x	x	
6	Bijlage beschrijving dierproeven 3				x	x	x	x	
7	Bijlage beschrijving dierproeven 4				x	x	x	x	
8	Bijlage beschrijving dierproeven 5				x	x	x	x	
9	Ontvangstbevestiging				x		x	x	
10	Verzoek DEC-advies				x		x	x	
11	Mail DEC-advies 3-7-2015				x		x	x	
12	DEC-advies				x		x	x	
13	Acceptatiebrief				x		x	x	
14	Mail aanvullende informatie 20-7-2015				x		x	x	
15	Verzoek aanvullende informatie				x		x	x	
16	Mail aanvullende informatie II 22-7-2015				x		x	x	
17	Mail leges 13-8-2015				x		x	x	
18	Advies CCD		x						x
19	Mail aanpassing NTS 2-9-2015				x		x	x	
20	Beschikking				x		x	x	
21	Vergunning				x		x	x	
22	Mail beschikking 2-9-2015				x		x	x	
23	Mail terugkoppeling beschikking 9-9-2015				x		x	x	



08 JULI 2015

Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

- U bent van plan om één of meerdere dierproeven uit te voeren.
- Met dit formulier vraagt u een vergunning aan voor het project dat u wilt uitvoeren. Of u geeft aan wat u in het vergunde project wilt wijzigen.
- Meer informatie over de voorwaarden vindt u op de website www.zbo-ccd.nl of in de toelichting op de website.
- Of bel met 0900-2800028 (10 ct/min).

1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in <input type="text" value=""/> <input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	Naam instelling of organisatie <input type="text" value=""/> Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde <input type="text" value=""/> KvK-nummer <input type="text" value=""/>
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	Straat en huisnummer <input type="text" value=""/> <input type="text" value=""/> Postbus <input type="text" value=""/> Postcode en plaats <input type="text" value=""/> <input type="text" value=""/> IBAN <input type="text" value=""/> Tenaamstelling van het rekeningnummer <input type="text" value=""/>
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters <input type="text" value=""/> <input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw. Functie <input type="text" value=""/> Afdeling <input type="text" value=""/> Telefoonnummer <input type="text" value=""/> E-mailadres <input type="text" value=""/>
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters <input type="text" value=""/> <input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw. Functie <input type="text" value=""/> Afdeling <input type="text" value=""/> Telefoonnummer <input type="text" value=""/> E-mailadres <input type="text" value=""/>

- 1.6 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de persoon die er verantwoordelijk voor is dat de uitvoering van het project in overeenstemming is met de projectvergunning.
- | | |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| (Titel) Naam en voorletters | <input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw. |
| Functie | |
| Afdeling | |
| Telefoonnummer | |
| E-mailadres | |
- 1.7 Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?
- Ja > *Stuur dan het ingevulde formulier Melding Machtiging mee met deze aanvraag*
- Nee

2 Over uw aanvraag

- 2.1 Wat voor aanvraag doet u?
- Nieuwe aanvraag > Ga verder met vraag 3
- Wijziging op (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.2
- Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.3
- 2.2 Is dit een *wijziging* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor verleend is?
- Ja > Beantwoord dan in het projectplan en de niet-technische samenvatting alleen de vragen waarop de wijziging betrekking heeft en onderteken het aanvraagformulier
- Nee > Ga verder met vraag 3
- 2.3 Is dit een *melding* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor is verleend?
- Nee > Ga verder met vraag 3
- Ja > Geef hier onder een toelichting en ga verder met vraag 6

3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- | | |
|------------|---------------|
| Startdatum | 1 - 6 - 2015 |
| Einddatum | 31 - 6 - 2020 |
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Verbetering van de overleving van geencapsuleerde eilandjes van Langerhans ten behoeve van behandeling van Diabetes
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Verbetering van de overleving van geencapsuleerde eilandjes van Langerhans ten behoeve van behandeling van Diabetes
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- | | |
|-------------|------------|
| Naam DEC | [REDACTED] |
| Postadres | [REDACTED] |
| E-mailadres | [REDACTED] |

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het? Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 741 Lege
 Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen. Via een eenmalige incasso
 Na ontvangst van de factuur
- Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.*

5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
- Verplicht
- Projectvoorstel
- Niet-technische samenvatting
- Overige bijlagen, indien van toepassing
- Melding Machtiging
-


6 Ondertekening

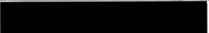
- 6.1 Print het formulier uit, onderteken het en stuur het inclusief bijlagen via de beveiligde e-mailverbinding naar de CCD of per post naar:


Centrale Commissie
 Dierproeven
 Postbus 20401
 2500 EK Den Haag

Ondertekening door de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.7). De ondertekende verklaart:


- dat het projectvoorstel is afgestemd met de Instantie voor Dierenwelzijn.
- dat de personen die verantwoordelijk zijn voor de opzet van het project en de dierproef, de personen die de dieren verzorgen en/of doden en de personen die de dierproeven verrichten voldoen aan de wettelijke eisen gesteld aan deskundigheid en bekwaamheid.
- dat de dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU, behalve in het voorkomende geval de in onderdeel F van de bijlage bij het bij de aanvraag gevoegde projectvoorstel gemotiveerde uitzonderingen.
- dat door het ondertekenen van dit formulier de verplichting wordt aangegaan de leges te betalen voor de behandeling van de aanvraag.
- dat het formulier volledig en naar waarheid is ingevuld.

Naam 

Functie 

Plaats 

Datum 06-07-2015

Handtekening 



Format Projectvoorstel dierproeven

- Dit format gebruikt u om uw projectvoorstel van de dierproeven te schrijven
- Bij dit format hoort de bijlage Beschrijving dierproeven. Per type dierproef moet u deze bijlage toevoegen.
- Meer informatie over het projectvoorstel vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul de titel van het project in.

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- 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 aangekruiste categorieën.

- Geef in geval van 'wettelijk vereiste dierproeven' aan welke wettelijke eisen (in relatie tot beoogd gebruik en markttoelating) van toepassing zijn.
- Geef in geval van 'routinematige productie' aan welk(e) product(en) het betreft en voor welke toepassing(en).
- Geef in geval van 'hoger onderwijs of opleiding' aan waarom in dit project, in relatie tot het opleidingsprogramma en eindtermen, is gekozen voor dierproeven.

Inleiding

Diabetes Mellitus, ook wel suikerziekte genoemd, is een aandoening waarbij de eilandjes van Langerhans in de alvleesklier te weinig of geen insuline produceren. Normaal gesproken reguleert insuline de hoeveelheid glucose in het bloed, maar bij diabetes is dit verstoord. Er zijn twee typen suikerziekte, Diabetes Mellitus type I en type II. Bij type II wordt er nog wel insuline geproduceerd, maar is de patiënt ongevoelig voor insuline. Deze patiënten kunnen vaak geholpen worden met medicijnen die de gevoeligheid voor insuline verhogen. Bij type I diabetes ligt dit anders. Bij deze vorm heeft het eigen lichaam de eilandjes van Langerhans middels een zogenaamd auto-immuun proces vernietigd. Dit treedt vaak al op bij kinderen en heeft als consequentie dat de jonge patiënten voor de rest van hun leven insuline moeten spuiten om hun glucose te kunnen reguleren. Dit is echter niet zonder consequenties. Insuline injecties kunnen de glucosespiegel namelijk niet zo goed reguleren als de eigen eilandjes in de alvleesklier, die normaal van minuut-tot-minuut bepalen hoeveel insuline er nodig is. Hierdoor kan zogenaamde hypoglykemie (te lage bloed glucose) ontstaan die tot coma kan leiden. Ook kan een hyperglykemie (te hoge bloed glucose) ontstaan, waardoor de bloedvaten beschadigd kunnen raken. Op lange termijn kunnen daardoor nieren uitvallen, hart- en vaatziekten optreden en aandoeningen aan zenuwbanen en ogen ontstaan.

Betere behandeling van Diabetes Mellitus

De beste wijze om de glucose schommelingen in de bloedbaan van type I diabetes te voorkomen is door transplantatie van de eilandjes van Langerhans. Dit kan door de hele alvleesklier te transplanteren of alleen de eilandjes. Transplantatie van de hele alvleesklier is een hele zware chirurgische ingreep en niet zonder gevaar. Naast insuline produceert de alvleesklier namelijk spijsverteringssappen. Bij transplantatie willen de spijsverteringssappen nog wel eens gaan lekken, hetgeen ernstige gevolgen kan hebben voor andere organen. Bij transplantatie van alleen de eilandjes kan dit niet gebeuren. Met het deel van de alvleesklier waarin spijsverteringssappen geproduceerd worden is ook niks mis bij type I diabetes patiënten, dus het is ook overbodig om te transplanteren. Transplantatie van eilandjes van Langerhans moet echter gepaard gaan met levenslange inname van immunosuppressieve medicijnen, die de nodige bijwerkingen hebben. Het middel is dan erger dan de kwaal. Toch wordt op beperkte schaal transplantatie van eilandjes van Langerhans reeds toegepast. Dit gebeurt meestal in patiënten die ten gevolge van een diabetische nefropathie een nier hebben verloren en een levensreddende transplantatie van een nier nodig hebben. Deze patiënten moeten om afstoting van de nier te voorkomen levenslange immunosuppressie nemen. Naast deze nier worden dan eilandjes getransplanteerd.

Aanleiding voor het onderzoek

In de toekomst wil men alle diabetes gaan transplanteren om schommelingen in de bloedsuikerspiegels te voorkomen. Dit zal echter zonder immunosuppressie moeten omdat immunosuppressie samenhangt met ernstige bijverschijnselen zoals infecties met bacteriën en schimmels en de ontwikkeling van tumoren. Transplantatie in combinatie met immunosuppressie zal daarom nooit een geschikt alternatief zijn voor insuline therapie. Om het gebruik van immunosuppressie te omzeilen zijn er een aantal technieken in ontwikkeling. Eén daarvan is immunoisotatie van eilandjes van Langerhans in immunoisolerende membranen. De gebruikte membranen zijn semipermeabel. De huidige generatie kapsels in het UMCG wordt gemaakt van alginaat dat de binnenlaag vormt en een omhulsel van de polymeer poly-L-lysine die de semipermeabele eigenschappen verzorgt. Semipermeabel wil zeggen dat de

membranen voedingsstoffen, glucose en insuline door laten maar niet de cellen en de grotere actieve stoffen van het immuunsysteem, zoals immunoglobulines en complement factoren, die de eilandjes zouden kunnen elimineren. Deze delen van het immuunsysteem kunnen als het ware de eilandjes niet meer bereiken. Cytokines, chemokines en groeifactoren, de boodschapper moleculen van het immuunsysteem, kunnen echter wel door het membraan diffunderen. Voordat klinische transplantatie van geencapsuleerde eilandjes een realiteit wordt moeten echter nog een aantal problemen overwonnen worden. Op dit moment is een aantal transplantatie series in zowel kleine als grote proefdieren en zelfs in mensen uitgevoerd [1, 2]. Hoewel in de meeste gevallen de bloedsuikerspiegels gecorrigeerd werden is er een gemeenschappelijk probleem geconstateerd. In alle gevallen was de duur van de functie beperkt tot enkele weken of maanden en was de glucose geïnduceerde insuline respons na een aantal weken reeds verstoord [1]. Door eigen onderzoek bleek dat door cytokines, chemokines en groeifactoren, geproduceerd door de host en de eilandjes, in de eerste weken na transplantatie een belangrijk deel van de eilandjes reeds verloren gaat. Dit verlies kan oplopen tot 60% van het transplantaat in de eerste twee weken. Er zijn al vooronderzoeken geweest naar de oorzaken van dit verlies. Er blijken verbeteringen nodig te zijn zowel in het intracapsulaire als in het extracapsulaire milieu.

[REDACTED]

[REDACTED]

In dit project zullen we een aantal factoren onderzoeken die het succes en falen van geencapsuleerde eilandjes mogelijk bepalen. Daarnaast zullen we onderzoeken of het mogelijk is bronnen van andere origine te gebruiken voor transplantatie ter vervanging van humane eilandjes.

[REDACTED]

3.2 Doel

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

- In het geval het project gericht is op één of meer onderzoeksdoelen: op welke vra(a)g(en) dient dit project antwoord(en) te verschaffen?
- In geval het een ander dan een onderzoeksdoel betreft: in welke concrete behoefte voorziet dit project?

Gebaseerd op de wetenschappelijke overwegingen en maatschappelijke behoefte stellen wij ons tot doel mechanismen te identificeren die bijdragen aan het succes en falen van geencapsuleerde insuline-producerende eilandjes en daarop de technieken aan te passen.

[Redacted text block]

Doordat wij verschillende strategieën hebben en reeds duidelijk een fasering en go/no go besluit hebben ingebouwd verwachten wij dat het project haalbaar is. Een aantal extracellulaire matrix moleculen alsmede een aantal polymeren zullen afvallen. Dit zal echter de haalbaarheid van het project als geheel niet beïnvloeden.

3.3 Belang

Beschrijf het wetenschappelijk en/of maatschappelijk belang van de hierboven beschreven doelstelling(en).

Wetenschappelijk belang

Ad1,2. Ondanks zeer intensief onderzoek en de ontwikkeling van nieuwe en betere biomaterialen is de overleving van geencapsuleerde eilandjes in vivo nog steeds beperkt tot enkele maanden.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Maatschappelijk belang

Sinds de ontdekking van insuline in 1923 is er geen noemenswaardige verandering in de behandeling van Diabetes geweest. Nog steeds worden patiënten behandeld met insuline injecties. Deze insuline injecties kunnen niet voorkomen dat de glucose spiegels schommelen. Deze schommelingen kunnen leiden tot complicaties. Daarnaast heeft het hebben van diabetes en de noodzaak tot een aangepast leven een enorme impact op de kwaliteit van leven van patiënten. Ook drukt de behandeling van Diabetes zeer zwaar op de kosten van de gezondheidszorg. Ons inziens dient onderzoek naar mogelijke genezing van Diabetes daarom een groot maatschappelijk belang. In ons onderzoek werken we aan de ontwikkeling van een therapie die zorgt voor een normale minuut-tot-minuut regulatie van de glucosespiegel en genezing. Het is aangetoond dat wanneer we dit doen ook de bovengenoemde complicaties kunnen herstellen. In eerste instantie zal de therapie gericht zijn op type I diabetes patiënten die door een autoimmuunziekte alle eilandjes van Langerhans hebben verloren. Dit is een groeiende groep van jonge patiënten (vaak kinderen) die hun hele leven insuline moeten injecteren.

3.4 Onderzoeksstrategie

3.4.1 Geef een overzicht van de algemene opzet van het project (strategie).

Met het oog op vermindering van het aantal dieren heeft de focus in de afgelopen periode gelegen op in vitro studies in humane en dierlijke cellijnen of in dierlijk materiaal verkregen als slachtafval. We zijn dit stadium voorbij en nu zijn we toe aan een serie gedegen en goed ontworpen in vivo proeven. De strategie zal aan de hand van de bij 3.2 beschreven doelen beschreven worden met in acht neming van het reeds uitgevoerde in vitro onderzoek.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Al het voorgaande onderzoek zal plaatsvinden met allogene eilandjes van Langerhans. Dit is de setting waarin thans ook van mens tot mens wordt getransplanteerd. Echter op lange termijn, wanneer de therapie op een groot aantal patiënten zal worden toegepast, zal het tekort aan donorpancreata de

toepassing in de weg staan. Om die reden is het nu al nodig om na te denken over een alternatieve eilandjes bron. Er zijn mondiaal twee strategieën. Dit zijn de strategie van het kweken van eilandjes uit stamcellen en de strategie van eilandjes verkregen uit productie dieren. Het UMCG is als belangrijke speler op het gebied van encapsulatie onderzoek betrokken bij verschillende projecten waarbij wij verzocht zijn om de twee eilandjes bronnen te testen en aanbevelingen te doen voor verbeteringen. Dit zal in eerste instantie in immuno~~in~~competente muizen plaatsvinden met onze huidige, conventionele kapsels en parallel lopen aan bovenstaande onderzoekslijnen daar het nog onzeker is welke van de twee bronnen een geschikt alternatief zal zijn. Ook hier wordt weer gekozen voor immuun-incompetente dieren omdat we zo zuiver kunnen kijken naar de rijping van de cellen in vivo zonder ongewenste immuunreacties tegen kapsel-oppervlakken, DAMPs en of andere factoren.

3.4.2 Geef een overzicht op hoofdlijnen van de verschillende onderdelen van het project en de daarbij gebruikte type(n) dierproef of dierproeven.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.4.3 Beschrijf en benoem de logische samenhang van deze verschillende onderdelen en de eventuele fasering in de uitvoering. Vermeld eventuele mijlpalen en keuzemomenten.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Volgnummer	Type dierproef
1	[REDACTED]
2	[REDACTED]
3	[REDACTED]
4	Kunnen stamcellen in kapsels verder rijpen om insuline producerende cellen te worden en kunnen ze daarna de diabetische staat in vivo positief beïnvloeden.
5	Kunnen foetale eilandjes afkomstig van slachtvarkens in kapsels rijpen tot functionele eilandjes van Langerhans en kunnen ze daarna de diabetische staat positief beïnvloeden.
6	
7	
8	
9	
10	



Bijlage

Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.

1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.

1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.

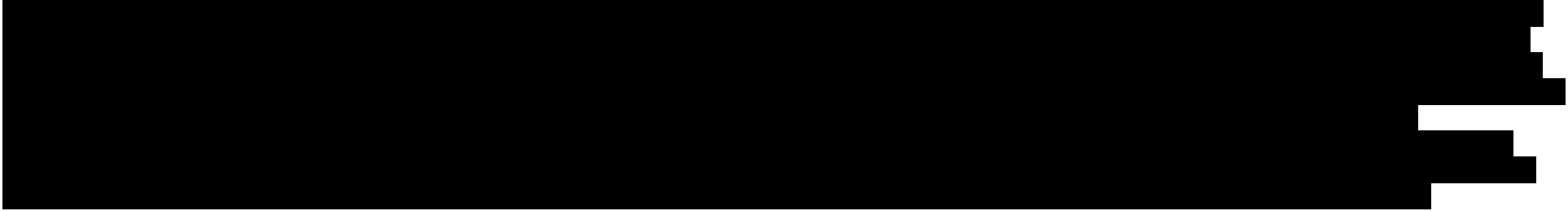
Volgnummer	Type dierproef
1	

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.




Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

Eilandjes isolatie.

Eilandjes zullen geïsoleerd worden uit de alveesklier van muizen. De muizen zullen onder narcose worden gebracht waarna laparotomie wordt toegepast. Na distensie van de alveesklier met collagenase oplossing wordt het dier geofferd middels cervicale dislocatie. De eilandjes worden gekweekt waarna ze behandeld worden met één van de twaalf combinaties van ECM componenten en worden geencapsuleerd. De eilandjes zijn bioluminescent en kunnen middels IVIS in vivo gevolgd worden.

Transplantatie van eilandjes.

Muizen ontvangen intraperitoneaal een injectie met streptozotocine. De eerste week wordt op drie tijdstippen een bloedmonster genomen uit de staart om de glucosespiegel te bepalen. Als de dieren twee maal achter elkaar een bloedsuikerspiegel hebben boven 20 mM glucose worden de dieren getransplanteerd. Mocht de muis niet diabetes worden dan herhalen we de behandeling met streptozotocine binnen de eerste week. Per muis zullen we circa 800-1000 eilandjes transplanteren omdat dit de dosis is die in onze handen normoglycemie induceert. We zullen of op de rug of in de buikholte transplanteren. In de muis kunnen we 4 verschillende groepen van circa 200 eilandjes kwijt en nog goed vervolgen met IVIS.



Dieren zullen onder anesthesie geofferd worden middels cervicale dislocatie.

Geef aan welke overwegingen en statistische methoden worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken.

Gegevens met betrekking tot de gemiddelden en varianties van de verschillende uitleesparameters zijn bekend uit voorgaande studies. Op basis van deze gegevens kan een groeps grootte (middels een powercalculatie) worden berekend, waarbij het significantieniveau alpha steeds op 0.05 zal worden gesteld en gebruik zal worden gemaakt van een Student's t-test, een Mann-Whitney U test of een one-way ANOVA, afhankelijk van de experimentele proefopzet en wel of niet normale verdeling van de data, om deze groeps grootte te bepalen. Het minimaal te detecteren verschil tussen de gemiddelden van de behandelde en onbehandelde groep zal afhankelijk zijn van de proefopzet en op basis van het aanwezige vooronderzoek zo nauwkeurig mogelijk worden ingeschat.

B. De dieren

Benoem de diersoorten, herkomst, geschatte aantallen en levensstadia. Onderbouw deze keuzes.

Voor de studies zullen muizen van 4-8 weken worden gebruikt. Donoren mogen outbred zijn. Ontvangers zijn inbred. Herkomst van de muizen is aankoop bij waarschijnlijk [REDACTED] en/of [REDACTED] en wellicht eigen fok na aankoop (code 2. Een geregistreerd fok- of afleverbedrijf in de eu, inclusief Nederland, geen apen, of code 5. Elders ter wereld geboren, geen apen).

We kunnen 100 eilandjes gemiddeld isoleren uit een pancreas. Om 1 muis te genezen hebben daarom 8 donoren nodig. Om twaalf [REDACTED] te testen zijn 3 muizen nodig. Dus voor $n = 1$ zijn 24 donoren nodig. Om statistisch significantie te halen moeten we de proef per [REDACTED] 8 maal herhalen. Er zijn vier test momenten. Dit maakt dat wij verwachten de komende jaren maximaal 768 donoren nodig te hebben. Echter we zullen zodra combinaties die in vitro wel maar in vivo niet succesvol zijn elimineren waardoor we verwachten minder dieren nodig te hebben.

Naakte immunoincompetente muizen van 4-8 weken oud zullen dienen als ontvanger muizen van de eilandjes. Voor de boven omschreven experimenten zijn 8×3 (voor 3×4 [REDACTED]) $\times 4$ (offer momenten) = 96 muizen nodig.

Dus totaal zijn er maximaal 768 donoren en 96 ontvanger muizen = 864 muizen nodig.

Totaal zijn er maximaal 864 muizen nodig maar zoals hieronder beschreven is dit een absoluut maximum.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welke keuzes daarbij zijn gemaakt.

Voor indienen maar ook tijdens uitvoer van het project wordt overwogen of het experiment noodzakelijk is. Er is een reeks in vitro experimenten vooraf gegaan waar veelbelovende componenten zijn geselecteerd. Ook tijdens de proef zullen we na elk experiment evalueren en indien nodig de proef bijstellen om gebruik van dieren te reduceren. Het bovengenoemde aantal is een absolute bovengrens. [REDACTED]

Vermindering van proefdieren wordt bewerkstelligd met dit protocol door meerdere groepen eilandjes met verschillende behandelingen (totaal 4) te analyseren in één dier. Het gebruik van bioluminescente eilandjes vermindert ook het aantal noodzakelijke offer momenten. [REDACTED]

[REDACTED]

Verfijning is bewerkstelligd door na operatie pijnstilling te geven. Verfijning zal ook tijdens de experimenten worden toegepast. Indien blijkt dat het niet nodig is om de dieren twee maal per week te onderzoeken middels IVIS zal terug gegaan worden naar eens in de week. Dieren zullen zoveel mogelijk gezamenlijk gehuisvest worden en kooiverrijking ontvangen. Verfijning wordt ook bewerkstelligd door de diabete dieren zo kort mogelijk diabeet te houden en het vaker verschonen van de kooi (de dieren plassen meer).

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

De kans op pijn of lijden is tot een minimum beperkt. Angst bij donoren wordt zoveel mogelijk beperkt door de dieren in groepen te huisvesten en ze bij het offeren niet in de ruimte te plaatsen waar de isolaties van de afveesklier plaatsvinden. De ontvangers worden voor de challenge handtam gemaakt. Dit maakt dat de dieren minder angst ervaren tijdens de handelingen. Er worden geen nadelige milieu effecten verwacht van het gebruik van streptozotocine. De half waarde tijd is 20 minuten en het komt nauwelijks in de urine terecht. Bedding wordt voor de zekerheid wel apart afgevoerd.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

[REDACTED]

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

X Nee

Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse verantwoordelijkheid van een instellingsvergunninghouder Wod valt?

X Nee > Ga verder met vraag H.

Ja > Geef aan wat voor bedrijf of instelling dit betreft.

Waarom is hiervoor gekozen en hoe wordt een adequate huisvesting, verzorging en behandeling van de dieren gewaarborgd?

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

Valt te voorzien dat er pijn kan optreden bij de dieren?

Nee > Ga verder met vraag I.

X Ja > Worden in dat geval verdoving, pijnstilling en/of andere pijnverlichtingsmethoden toegepast?

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

X Ja > Geef dan aan welke pijnverlichtingsmethoden worden toegepast en op welke wijze wordt verzekerd dat dit op een optimale wijze gebeurt.

De ontvangers worden direct na de operatie behandeld met buprenorphine (bijv Temgesic). Standaard gebeurt dit gedurende drie dagen.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

De ontvanger dieren zullen tgv het diabetes zijn tijdelijk een hoge bloedsuiker hebben waardoor ze veel plassen en eten. De dieren zullen wat hyperactief zijn maar geen erg leed ondervinden.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Tekort aan insuline.

Beschrijf welke maatregelen worden genomen om deze schadelijke effecten te voorkomen of waar mogelijk te minimaliseren.

Diabetisch dieren worden zo kort mogelijk diabetes gehouden en kooien worden vaker verschoond indien nodig. Insuline wordt niet gegeven omdat dit regeneratie van de eilandjes van Langerhans kan induceren.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag K.

X Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

Na streptozotocine toediening kunnen de dieren gewicht verliezen. In geval van een gewichtsafname van meer dan 15% gedurende een week zullen de dieren worden getermineerd om verder ongerief te voorkomen. Bij de donoren verwachten we geen omstandigheden die een humane eindpunt indiceren.

Welk percentage van de dieren loopt kans deze criteria te halen?

Minder dan 10%

K. Classificatie van ongerief

Geef aan hoe in het licht van alle hierboven beschreven negatieve effecten het cumulatief ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

Matig (cumulatief) voor de ontvangers. Terminaal voor de donoren.

Einde experiment

L. Wijze van doden

Worden de dieren als onderdeel van het experiment of na afloop van het experiment gedood?

Nee > Ga verder met de ondertekening.

X Ja > Geef aan waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor deze proef.

De donoren fungeren voor het afstaan van de alveesklier. De ontvangers worden op de aangegeven tijdstippen geofferd.

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

X Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.

1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.

1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.

Volgnummer	Type dierproef
2	

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.

In de eerste twee weken na transplantatie vinden er ontstekingsreacties plaats. Deze worden veroorzaakt door weefsel herstelreacties die omslaan in pro inflammatoire responsen onder invloed van moleculen die uit de eilandjes lekken (zogenaamde danger associated molecular patterns (DAMPS)). De eilandjes zijn in de eerste twee weken na transplantatie erg gevoelig voor pro-inflammatoire reacties. Het gevolg is dat tot 60% van de eilandjes verloren kan gaan.

De experimenten bestaan uit twee fasen. Eerst zullen we met het equivalent van een muizen alvleesklier, 800-1000 eilandjes, onderzoeken of de overleving van het transplantaat significant beter is in aan- of afwezigheid van het specifieke farmaca dat op grond van in vitro onderzoek is geselecteerd. Indien noodzakelijk (zie hieronder) zullen we in de tweede fase een zogenaamd 'minimal graft volume' model toepassen. Dit is een internationaal geaccepteerd model waarbij onderzocht wordt of bij verschillende doses eilandjes een verbetering in functie gezien wordt. Het komt voor dat de effecten van verbetering alleen bij kleinere dosis aanwezig is zoals hieronder in meer detail zal worden uitgelegd.

[REDACTED]. Indien dit het geval is zal de kennis uit bijlage 1 gebruikt worden in de experimenten beschreven in deze bijlage. In deze serie experimenten zullen we echter met immuun-competente dieren werken en niet zoals in bijlage 1 omschreven immuun incompetent dieren.

Fase één: 800-1000 bioluminescente muizen eilandjes in het meest optimale kapsel volgend uit bijlage 1 (meest optimale ECM combinatie) zullen getransplanteerd worden in de buikholte van C57BL/6. De buikholte is de conventionele transplantatieplaats. In bijlage 1 is de huid gekozen om dieren te sparen. [REDACTED]

[REDACTED]

Op circa twee weken na transplantatie zullen een aantal dieren uit iedere groep worden geofferd om te bepalen of de behandeling heeft gezorgd voor een verhoogde overleving van het aantal eilandjes. Eerst zullen de dieren naar de IVIS gebracht worden waarna ze geofferd worden. De eilandjes zullen uit de buikholte worden teruggewonnen en onderzocht zal worden of de glucose geïnduceerde insuline respons beter is, of er meer eilandjes en meer DNA in de kapsels is terug te vinden ten opzichte van de controle, en of de eilandjes histologisch in een betere conditie zijn. Dit experiment stelt ons ook in staat om de IVIS signalen te correleren met de werkelijk overleving en vitaliteit van de eilandjes. Bij gebleken effecten zullen daarna tenminste tien dieren in iedere groep getransplanteerd worden en vervolgd worden zolang ze normoglycemisch blijven. Ongeveer wekelijks zullen de dieren aan een IVIS experiment onderworpen worden om te onderzoeken hoeveel eilandjes nog in leven zijn in de buikholte. Op ongeveer 4 en 8 weken na transplantatie zullen de dieren een glucose tolerantie test ondergaan om te bepalen hoe goed de transplantaten functioneren.

Fase twee: Het komt voor dat bij een optimaal transplantaat het effect van een verbetering niet zichtbaar wordt. Wij hebben recent deze ervaring gehad. Een bepaalde behandeling gaf geen significante verbetering in overleving wanneer het equivalent van een pancreas werd gebruikt omdat alle dieren normoglycemisch werden. Echter in de kliniek kan door het donoren tekort nooit het equivalent van een pancreas getransplanteerd worden. Een effect op een kleiner volume van eilandjes kan zeer waardevol zijn. Om die reden is het zogenaamd 'minimal graft volume' model de internationale norm geworden. Dit is speciaal ontworpen voor eilandjes onderzoek om daar waar geen verschillen te zien zijn met hoge eilandjes doseringen kleinere, marginale eilandjes doses worden gebruikt die wel een sterk effect hebben. [REDACTED]

[REDACTED] Deze doses zullen getransplanteerd worden waarna gedurende circa twee weken gemeten zal worden hoeveel dieren normoglycemisch worden. De dieren die normoglycemisch worden zullen op twee momenten na langdurige functie een glucose tolerantie test ondergaan om te bepalen hoe goed de transplantaten functioneren. De dieren zullen daarnaast om de vier weken een IVIS experiment ondergaan om het aantal overlevende eilandjes te kwantificeren.

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

Eilandjes isolatie.

Eilandjes zullen geïsoleerd worden uit de alvleesklier van muizen. De muizen zullen onder narcose worden gebracht waarna laparotomie wordt toegepast. Na distensie van de alvleesklier met collagenase oplossing wordt het dier geofferd middels cervicale dislocatie. De eilandjes worden gekweekt waarna ze behandeld worden met de ECM componenten van bijlage 1 en geencapsuleerd. De eilandjes zijn bioluminescent en kunnen middels IVIS in vivo gevolgd worden.

Transplantatie van eilandjes.

Muizen ontvangen intraperitoneaal een injectie met streptozotocine. De eerste week wordt op drie tijdstippen een bloedmonster genomen uit de staart om de glucosespiegel te bepalen. Als de dieren twee maal achter elkaar een bloedsuikerspiegel hebben boven 20 mM glucose worden de dieren getransplanteerd. Mocht de muis niet diabetes worden dan herhalen we de behandeling met streptozotocine binnen de eerste week.

. Eerst zal een IVIS experiment worden gedaan waarna we de eilandjes middels lavage uit de buikholte halen om vervolgens de volgende parameters te onderzoeken: het aantal eilandjes dat heeft overleefd, de DNA in de kapsels (een portie van 10%), de glucose geïnduceerde insuline respons, de oxygen consumption rate, de samenstelling van de verschillende celtypen van de eilandjes, , en mogelijk gen-expressie. Dieren zullen onder anesthesie geofferd worden middels cervicale dislocatie. De andere dieren die bedoeld zijn om de langdurige overleving van het transplantaat te bestuderen zullen regelmatig aan een IVIS experiment onderworpen worden om te onderzoeken hoeveel eilandjes nog in leven zijn in de buikholte. Op twee tijdstippen na transplantatie zullen de dieren een glucose tolerantie test ondergaan om te bepalen hoe goed de transplantaten functioneren. Dieren in fase 2 zullen op identieke wijze behandeld worden mocht fase 2 noodzakelijk zijn.

Geef aan welke overwegingen en statistische methoden worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken.

Gegevens met betrekking tot de gemiddelden en varianties van de verschillende uitleesparameters zijn bekend uit voorgaande studies. Op basis van deze gegevens kan een groepsgrootte (middels een powercalculatie) worden berekend, waarbij het significantieniveau alpha steeds op 0.05 zal worden gesteld en gebruik zal worden gemaakt van een Student's t-test, een Mann-Whitney U test of een one-way ANOVA, afhankelijk van de experimentele proefopzet en wel of niet normale verdeling van de data, om deze groepsgrootte te bepalen. Het minimaal te detecteren verschil tussen de gemiddelden van de behandelde en onbehandelde groep zal afhankelijk zijn van de proefopzet en op basis van het aanwezige vooronderzoek zo nauwkeurig mogelijk worden ingeschat.

B. De dieren

Benoem de diersoorten, herkomst, geschatte aantallen en levensstadia. Onderbouw deze keuzes.

Voor de studies zullen 4-8 weken oude muizen worden gebruikt. Deze muizen zijn goed gekarakteriseerd en vaker gebruikt voor studies in eilandjes transplantatie en vervolging van overleving van eilandjes. Donoren mogen outbred zijn. Ontvangers zijn inbred. Herkomst van de muizen is aankoop bij waarschijnlijk en/of en wellicht eigen fok na aankoop (code 2. Een geregistreerd fok- of afleverbedrijf in de eu, inclusief Nederland, geen apen, of code 5. Elders ter wereld geboren, geen apen).

Om de vier groepen in fase 1 te transplanteren die na 2 weken worden geofferd zijn $4 \text{ (groepen)} \times 5 \text{ (op basis van huidige power calculatie)} \times 8 \text{ (donoren)} = 160$ dieren nodig. Voor de bepaling van langdurige overleving van het transplantaat zijn $4 \text{ (groepen)} \times 10 \text{ (op basis van huidige power calculatie)} \times 8 \text{ (donoren)} = 320$ dieren nodig. Voor fase 1 zijn dus totaal de maximaal 480 donoren nodig.

Voor fase twee zijn voor de 200 eilandjes groep 4 (groepen) x 10 (op basis van huidige power calculatie) x 2 (donoren) = 80 dieren nodig, voor de 400 eilandjes groep 4 (groepen) x 10 (op basis van huidige power calculatie) x 4 (donoren) = 160 dieren nodig, de 800 eilandjes groep zal om dieren te sparen uit fase 1 gebruikt worden. Dus fase 2 heeft 200 extra dieren als donor nodig.

C57BL/6 muizen van 4-8 weken oude zullen dienen als ontvanger muizen van de eilandjes. Voor fase 1 zijn 4 (groepen) x 5 (op basis van huidige power calculatie) = 20 ontvangers nodig voor de twee weken experiment en 4 (groepen) x 10 (op basis van huidige power calculatie) = 40 ontvangers voor het transplantaat langdurige overlevings-experiment nodig. Dus 60 totaal voor fase 1. Voor fase twee zijn 4 (groepen) x 2 (200 eilandjes en 400 eilandjes groep) x 10 (op basis van huidige power calculatie) = 80 ontvangers nodig.

Dus totaal zijn er dus 60 (fase 1) + 80 (fase 2) = 140 ontvangende muizen nodig. De dieren zullen aangekocht bij [REDACTED]

Totaal dus aangevraagd: 480 donoren (fase 1) + 200 donoren (fase 2) + 60 ontvangers (fase 1) + 80 ontvangers (fase 2) = 820 muizen.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

X Nee, ga door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

X Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welke keuzes daarbij zijn gemaakt.

Vervanging is reeds bewerkstelligd. We hebben voorafgaande aan deze aanvraag zeer veel in vitro experimenten gedaan om bijvoorbeeld de geschikte farmaca voor onderdrukking van de ontstekingsreactie tot één te reduceren.

[REDACTED]. Daarnaast is hier in deze bijlage 2 in de design voor een duidelijke fasering gekozen waarmee we ook dieren hopen te sparen. Als uit fase 1 blijkt dat de verschillen robuust genoeg zijn om te publiceren zullen we fase 2 niet uitvoeren. Met andere woorden door eerst het hoogste eilandjes aantal te kiezen hopen we te voorkomen dat de rest van het 'minimal graft volume' experiment niet nodig is. Ook hier zullen we tijdens de proef na elk experiment evalueren en indien nodig de proef bijstellen om gebruik van dieren te reduceren. Het bovengenoemde aantal is een absolute bovengrens. Het gebruik van bioluminescente eilandjes vermindert ook het aantal noodzakelijke opoffer momenten. Powercalculaties zullen altijd een onderdeel blijven van het gehele experiment om het aantal dieren te reduceren.

Verfijning is bewerkstelligd door na operatie pijnstilling te geven. Verfijning zal ook tijdens de experimenten worden toegepast. Indien blijkt dat het niet nodig is om de dieren twee maal per week te onderzoeken middels IVIS zal terug gegaan worden naar eens in de week. Dieren zullen zoveel mogelijk gezamenlijk

gehuisvest worden en kooiverrijking ontvangen. Verfijning wordt ook bewerkstelligd door de diabete dieren zo kort mogelijk diabeet te houden en het vaker verschonen van de kooi (de dieren plassen meer).

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

De kans op pijn of lijden is tot een minimum beperkt. Angst bij donoren wordt zoveel mogelijk beperkt door de dieren in groepen te huisvesten en ze bij het offeren niet in de ruimte te plaatsen waar de isolaties van de alveesklier plaatsvinden. De ontvangers worden voor de challenge handtam gemaakt. Dit maakt dat de dieren minder angst ervaren tijdens de handelingen. Er worden geen nadelige milieu effecten verwacht van gebruik van streptozotocine. De half waarde tijd is 20 minuten en het komt nauwelijks in de urine terecht. Bedding wordt voor de zekerheid wel apart afgevoerd.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

Er zijn wel experimenten gedaan waar algehele immunosuppressie is toegepast en daarna transplantatie. [REDACTED] We hebben intensief in de literatuur gezocht via verschillende literatuur zoeksystemen. Dit is zover wij middels literatuur onderzoek konden vinden nog niet eerder gedaan. Wij staan midden in het veld en zijn niet op de hoogte van groepen die op dit moment met hetzelfde experiment bezig zijn.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse verantwoordelijkheid van een instellingsvergunninghouder Wod valt?

Nee > Ga verder met vraag H.

Ja > Geef aan wat voor bedrijf of instelling dit betreft.

Waarom is hiervoor gekozen en hoe wordt een adequate huisvesting, verzorging en behandeling van de dieren gewaarborgd?

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

Valt te voorzien dat er pijn kan optreden bij de dieren?

Nee > Ga verder met vraag I.

X Ja > Worden in dat geval verdoving, pijnstilling en/of andere pijnverlichtingsmethoden toegepast?

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

X Ja > Geef dan aan welke pijnverlichtingsmethoden worden toegepast en op welke wijze wordt verzekerd dat dit op een optimale wijze gebeurt.

De ontvangers worden direct na de operatie behandeld met Temgesic. Standaard gebeurt dit gedurende drie dagen.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

De ontvanger dieren zullen tgv het diabeet zijn tijdelijk een hoge bloedsuiker hebben waardoor ze veel plassen en eten. De dieren zullen wat hyperactief zijn maar geen erg leed ondervinden.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Tekort aan insuline.

Beschrijf welke maatregelen worden genomen om deze schadelijke effecten te voorkomen of waar mogelijk te minimaliseren.

Diabetisch dieren worden zo kort mogelijk diabeet gehouden en kooien worden vaker verschoond indien nodig. Insuline wordt niet gegeven omdat dit regeneratie van de eilandjes van Langerhans kan induceren.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag K.

X Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

Na streptozotocine toediening kunnen de dieren gewicht verliezen. In geval van een gewichtsafname van meer dan 15% gedurende een week zullen de dieren worden getermineerd om verder ongerief te voorkomen. Bij de donoren verwachten we geen omstandigheden die een humane eindpunt indiceren.

Welk percentage van de dieren loopt kans deze criteria te halen?

Minder dan 10%

K. Classificatie van ongerief

Geef aan hoe in het licht van alle hierboven beschreven negatieve effecten het cumulatief ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

Matig (cumulatief) voor de ontvangers. Terminaal voor de donoren.

Einde experiment

L. Wijze van doden

Worden de dieren als onderdeel van het experiment of na afloop van het experiment gedood?

Nee > Ga verder met de ondertekening.

X Ja > Geef aan waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor deze proef.

De donoren fungeren voor het afstaan van de alvleesklier. De ontvangers worden op de aangegeven tijdstippen geofferd.

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

X Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.

1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.

1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.

Volgnummer	Type dierproef
3	

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.

Zoals reeds uiteengezet in het hoofdvorstel zal naast het interne milieu in het onderzoek ook wetenschappelijk relevant onderzoek verricht worden naar de buitenkant van de kapsels. Thans bestaat het oppervlak uit verbindingen tussen alginaat en polylysine.



Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

Fase 1: Implantatie van lege kapsels.

Muizen ontvangen intraperitoneaal lege kapsels. Hiertoe zal onder narcose een kleine snede in de linea alba gemaakt worden waarna de kapsels geïnfundeerd zullen worden. Na tenminste drie tijdstippen zullen dieren geofferd worden. De dieren zullen een laparotomie ondergaan waarna de buikholte wordt schoongespoeld. Kapsels zullen in de lavage gescheiden worden van de immuuncellen. De immuuncellen en milt zullen gebruikt worden voor FACS onderzoek naar immunactivatie.

Fase 2: Eilandjes isolatie.

Eilandjes zullen geïsoleerd worden uit de alvleesklier van muizen. De muizen zullen onder narcose worden gebracht waarna laparotomie wordt toegepast. Na distensie van de alvleesklier met collagenase oplossing wordt het dier geofferd middels cervicale dislocatie. De eilandjes worden gekweekt waarna ze behandeld worden met de ECM componenten van bijlage 1 en geencapsuleerd. De eilandjes zijn bioluminescent en kunnen middels IVIS in vivo gevolgd worden.

Transplantatie van eilandjes.

Diabete muizen ontvangen intraperitoneaal een injectie met streptozotocine. De eerste week wordt op tenminste drie tijdstippen een bloedmonster genomen uit de staart om de glucosespiegel te bepalen. Als de dieren twee maal achter elkaar een bloedsuikerspiegel hebben boven 20 mM glucose worden de dieren getransplanteerd. Mocht de muis niet diabeet worden dan herhalen we de behandeling met streptozotocine binnen de eerste week. Per muis zullen we 800-1000 eilandjes transplanteren omdat dit de dosis is die in onze handen altijd normoglycemie induceert. De dieren zullen regelmatig aan een IVIS experiment onderworpen worden om te onderzoeken hoeveel eilandjes nog in leven zijn in de buikholte. Op twee tijdstippen na transplantatie zullen de dieren een glucose tolerantie test ondergaan om te bepalen hoe goed de transplantaten functioneren. Na transplantaat falen zullen we de eilandjes middels lavage uit de

buikholte halen om vervolgens de volgende parameters te onderzoeken: het aantal eilandjes dat nog in leven is, de DNA in de kapsels, de glucose geïnduceerde insuline respons, de oxygen consumption rate, de samenstelling van de verschillende celtypen van de eilandjes, ██████████, en mogelijk gen-expressie. Dieren zullen onder anesthesie geofferd worden middels cervicale dislocatie.

Geef aan welke overwegingen en statistische methoden worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken.

Gegevens met betrekking tot de gemiddelden en varianties van de verschillende uitleesparameters zijn bekend uit voorgaande studies. Op basis van deze gegevens kan een groepsgrootte (middels een powercalculatie) worden berekend, waarbij het significantieniveau alpha steeds op 0.05 zal worden gesteld en gebruik zal worden gemaakt van een Student's t-test, een Mann-Whitney U test of een one-way ANOVA, afhankelijk van de experimentele proefopzet en wel of niet normale verdeling van de data, om deze groepsgrootte te bepalen. Het minimaal te detecteren verschil tussen de gemiddelden van de behandelde en onbehandelde groep zal afhankelijk zijn van de proefopzet en op basis van het aanwezige vooronderzoek zo nauwkeurig mogelijk worden ingeschat.

B. De dieren

Benoem de diersoorten, herkomst, geschatte aantallen en levensstadia. Onderbouw deze keuzes.

Voor de studies met polymeren zullen we 4-8 weken oude muizen gebruiken. Donoren mogen outbred zijn. Ontvangers zijn inbred. Herkomst van de muizen is aankoop bij waarschijnlijk ██████████ en/of ██████████ en wellicht eigen fok na aankoop (code 2. Een geregistreerd fok- of afleverbedrijf in de eu, inclusief Nederland, geen apen, of code 5. Elders ter wereld geboren, geen apen).

We kunnen 100 eilandjes gemiddeld isoleren uit een pancreas. Om 1 muis te genezen hebben we daarom 8 donoren nodig. Om de 5 groepen + een controle te transplanteren $6 (\text{██████████}) \times 10$ (op basis van huidige power calculatie) $\times 8$ (donoren) = 480 donordieren nodig.

Diabetische muizen van 4-8 weken oud zullen dienen als ontvanger muizen van de eilandjes. Hiervoor zijn maximaal 6 (5 polymeren + controle ██████████) $\times 10$ (op basis van huidige power calculatie) = 60 ontvangers nodig.

Dus totaal zijn er dus 288 (polymeren biocompatibiliteit studie) + 480 (eilandjes donoren) + 60 (ontvangers) = 140 ontvangende muizen nodig.

Totaal dus aangevraagd: 480 donoren (fase 1) + 200 donoren (fase 2) + 60 ontvangers (fase 1) + 80 ontvangers (fase 2) = 828 muizen maximaal nodig.

Totaal zijn maximaal 828 muizen nodig.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welke keuzes daarbij zijn gemaakt.

Vervanging is reeds bewerkstelligd voordat we gaan beginnen.

Ook hier zullen we tijdens de proef na elk experiment evalueren en indien nodig de proef bijstellen om gebruik van dieren te reduceren. Het bovengenoemde aantal is een absolute bovengrens. Het gebruik van bioluminescente eilandjes vermindert ook het aantal noodzakelijke opoffer momenten in het eilandjestransplantaat overlevingsexperiment. Powercalculaties zullen altijd een onderdeel blijven van het gehele experiment om het aantal dieren te reduceren.

Verfijning is bewerkstelligd door na operatie pijnstilling te geven. Verfijning zal ook tijdens de experimenten worden toegepast. Indien blijkt dat het niet nodig is om de dieren twee maal per week te onderzoeken middels IVIS zal terug gegaan worden naar eens in de week. Dieren zullen zoveel mogelijk gezamenlijk gehuisvest worden en kooiverrijking ontvangen. Verfijning wordt ook bewerkstelligd door de diabete dieren zo kort mogelijk diabeet te houden en het vaker verschonen van de kooi (de dieren plassen meer).

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

De kans op pijn of lijden is tot een minimum beperkt. Na transplantatie van lege kapsels zullen de dieren de eerste week dagelijks bekeken worden. Als dieren afvallen of haren recht hebben kan dit wijzen op een heftige ontstekingsreactie en zal de proef worden afgebroken.

Angst bij donoren wordt zoveel mogelijk beperkt door de dieren in groepen te huisvesten en ze bij het offeren niet in de ruimte te plaatsen waar de isolaties van de alvleesklier plaatsvinden. De ontvangers worden voor de challenge handtam gemaakt.

Dit maakt dat de dieren minder angst ervaren tijdens de handelingen. Er worden geen nadelige milieu effecten verwacht van gebruik van het gebruik van streptozotocine. De half waarde tijd is 20 minuten en het komt nauwelijks in de urine terecht. Bedding wordt voor de zekerheid wel apart afgevoerd.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse verantwoordelijkheid van een instellingsvergunninghouder Wod valt?

Nee > Ga verder met vraag H.

Ja > Geef aan wat voor bedrijf of instelling dit betreft.

Waarom is hiervoor gekozen en hoe wordt een adequate huisvesting, verzorging en behandeling van de dieren gewaarborgd?

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

Valt te voorzien dat er pijn kan optreden bij de dieren?

Nee > Ga verder met vraag I.

Ja > Worden in dat geval verdoving, pijnstilling en/of andere pijnverlichtingsmethoden toegepast?

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Ja > Geef dan aan welke pijnverlichtingsmethoden worden toegepast en op welke wijze wordt verzekerd dat dit op een optimale wijze gebeurt.

De ontvangers van lege kapsels en eilandjes bevattende kapsels worden direct na de operatie behandeld met buprenorfine (Temgesic). Standaard gebeurt dit gedurende drie dagen. Ook zullen ontvangers van lege kapsels die pijn lijken te hebben onmiddellijk met buprenorfine (Temgesic) behandeld worden.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

De ontvanger dieren zullen tgv het diabetes zijn tijdelijk een hoge bloedsuiker hebben waardoor ze veel plassen en eten. De dieren zullen wat hyperactief zijn maar geen erg leed ondervinden.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Tekort aan insuline.

Beschrijf welke maatregelen worden genomen om deze schadelijke effecten te voorkomen of waar mogelijk te minimaliseren.

Diabetisch dieren worden zo kort mogelijk diabeet gehouden en kooien worden vaker verschoond indien nodig. Insuline wordt niet gegeven omdat dit regeneratie van de eilandjes van Langerhans kan induceren.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

Het komt voor dat na transplantatie van lege kapsels een hevige ontstekingsreactie plaatsvindt. In geval van een gewichtsafname van meer dan 10% gedurende de eerste week zullen de dieren worden getermineerd om verder ongerief te voorkomen.

Na streptozotocine toediening kunnen de dieren gewicht verliezen. In geval van een gewichtsafname van meer dan 15% gedurende een week zullen de dieren worden getermineerd om verder ongerief te voorkomen. Bij de donoren verwachten we geen omstandigheden die een humane eindpunt indiceren.

Welk percentage van de dieren loopt kans deze criteria te halen?

Minder dan 10%

K. Classificatie van ongerief

Geef aan hoe in het licht van alle hierboven beschreven negatieve effecten het cumulatief ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

Matig (cumulatief) voor de ontvangers. Terminaal voor de donoren.

Einde experiment

L. Wijze van doden

Worden de dieren als onderdeel van het experiment of na afloop van het experiment gedood?

Nee > Ga verder met de ondertekening.

Ja > Geef aan waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor deze proef.

De donoren fungeren voor het afstaan van de alvleesklier. De ontvangers worden op de aangegeven tijdstippen geofferd.

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	10500	
1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Rijksuniversiteit Groningen	
1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in. <i>Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.</i>	Volgnummer	Type dierproef
	4	Kunnen stamcellen in kapsels verder rijpen om insuline producerende cellen te worden en kunnen ze daarna de diabetisch staat in vivo positief beïnvloeden.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.

Op termijn zal bij toename van het aantal getransplanteerde patiënten de beschikbaarheid van voldoende donoren een groot probleem worden. Om die reden wordt nu reeds onderzoek gedaan naar alternatieve bronnen voor eilandjes. Het UMCG werkt samen met de katholieke universiteit van Leuven (Prof Verfaillie) aan stamcellen die uit beenmerg geïsoleerd worden en met behulp van een combinatie van groeifactoren aangezet kunnen worden om te rijpen tot insuline producerende cellen. Deze cellen brengen bepaalde eilandjes-specifieke factoren tot expressie maar moeten in vivo verder rijpen om een volwaardige insuline producerende cel te worden. Dit gaat het beste in kapsels. Een additioneel voordeel van uitvoer in kapsels is dat de kapsels met cellen eenvoudig teruggewonnen kunnen worden.

De humane stamcellen zullen in drie verschillende doses getransplanteerd worden in naakte, immuno-incomponente naakte muizen. We kiezen na discussie met onze partners bewust voor immuno-incompetent omdat we naar rijping willen kijken en invloed van allerlei mogelijke immuunresponsen en cytokine diffusie naar de cellen willen voorkomen. De dieren zullen circa twee weken voor de implantatie diabetes gemaakt worden middels intraveneuze injectie van streptozotocine. Na diabetes inductie zullen de dieren een insuline tablet onder de huid ontvangen omdat de transplantaten van stamcellen niet onmiddellijk normoglycemie zullen herstellen (zoals verwacht in bijlage 1 en 2). Dit insuline tablet vermindert leed omdat de dieren normale glucose spiegels zullen hebben tussen de maaltijden. Na implantatie zal wekelijks bloed worden afgenomen bij de muizen voor bepaling van humaan c-peptide. Zodra eilandjes functioneel beginnen te worden loopt het c-peptide gehalte in het bloed op. Als de c-peptide niveaus dusdanig zijn dat verwacht wordt dat het transplantaat de glucose spiegel kan controleren wordt het tablet verwijderd. Een groep dieren zal bij verwijdering van het tablet worden geofferd voor bestudering van de ex vivo glucose geïnduceerde insuline respons, de respons op aminozuren, de samenstelling van de verschillende eilandjes cellen (percentage beta-, alpha celen) in de gerijpte cellen. Ook zal in samenwerking met onze partners uitgebreid onderzoek gedaan worden in deze teruggewonnen eilandjes naar transcriptie factoren betrokken bij rijping van de cellen.

Een groep van ongeveer tien dieren zal na verwijdering van het insuline tablet gedurende een langere periode vervolgd worden om de overlevingsduur en functie te bestuderen. Wekelijks zal hiertoe bloed worden afgenomen via de staartvene om de glucose spiegel en donor-specifieke c-peptide niveaus te bestuderen.

Dit is een lopend onderzoek waarbij verschillende kweek omstandigheden de komende jaren getest zullen worden. We verwachten maximaal 6 verschillende kweekomstandigheden te testen de komende jaren. Bij iedere implantatie van een formulering zal een groep worden meegenomen waarbij de drie doses ook onder het nierkapsel worden getransplanteerd. Deze controle is nodig om te onderzoeken (i) of er geen teratoma formatie plaatsvindt die door kapsels geremd kan worden en (ii) wat de waarde is van de encapsulatie voor rijping van de cellen.

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

Transplantatie van humane stamcellen.

Muizen ontvangen intraperitoneaal een injectie met streptozotocine. De eerste week wordt op drie tijdstippen een bloedmonster genomen uit de staart om de glucose spiegel te bepalen. Mocht de muis niet diabetes worden dan herhalen we de behandeling met streptozotocine binnen de eerste week. Als de dieren twee maal achter elkaar een bloedsuikerspiegel hebben boven 20 mM glucose worden de dieren geïmplanteerd met een insuline tablet. Direct erna kunnen ook de stamcellen getransplanteerd worden. Per kweekomstandigheid zullen we drie doses stamcellen testen. De aantallen stamcellen die nodig zijn worden berekend aan de hand van de c-peptide productie door de cellen. Dit is kweekomstandigheid afhankelijk en hier kan nu nog niet op vooruit gelopen worden. De geencapsuleerde cellen worden in de buikholte getransplanteerd, de niet geencapsuleerde onder het nierkapsel. **Niet geencapsuleerde eilandjes zijn niet in de buikholte terug te vinden. Het nierkapsel is een geaccepteerd transplantatieplaats voor vrije eilandjes.**

Wekelijks zal vanuit de staart door tailsnapping een druppel bloed worden afgenomen voor glucose en c-peptide bepaling. Zodra de c-peptide niveaus oplopen kan besloten worden de dieren dagelijks te meten. Uit literatuur gegevens blijkt dat het 6 tot 4 maanden kan duren totdat de niveaus dusdanig zijn dat het tablet verwijderd kan worden. Als na circa 6 maanden nog geen effect op c-peptide gemeten is wordt de proef beëindigd en het dier geofferd. Mochten dieren na verwijdering van het tablet normoglycemisch worden dan worden ze tenminste een jaar vervolgd. Op circa 6 weken en drie maanden na constatering van normoglycemie zal een glucose tolerantie test worden uitgevoerd. Er zijn twee offer momenten. Dit is het moment waarop de c-peptide een acceptabel niveau bereikt heeft om verdere studie noodzakelijk te maken en na afloop van de proef. Dieren zullen onder anesthesie geofferd worden middels cervicale dislocatie.

Geef aan welke overwegingen en statistische methoden worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken.

Gegevens met betrekking tot de gemiddelden en varianties van de verschillende uitleesparameters zijn op basis van literatuur gegevens berekend en zullen opnieuw berekend worden ter controle en vergelijk als we zelf de eerste drie transplantaties hebben gedaan. Op basis van deze gegevens kan een

groeps grootte (middels een powercalculatie) worden berekend, waarbij het significantieniveau alpha steeds op 0.05 zal worden gesteld en gebruik zal worden gemaakt van een Student's t-test, een Mann-Whitney U test of een one-way ANOVA, afhankelijk van de experimentele proefopzet en wel of niet normale verdeling van de data, om deze groeps grootte te bepalen. Het minimaal te detecteren verschil tussen de gemiddelden van de behandelde en onbehandelde groep zal afhankelijk zijn van de proefopzet en op basis van het aanwezige vooronderzoek zo nauwkeurig mogelijk worden ingeschat.

B. De dieren

Benoem de diersoorten, herkomst, geschatte aantallen en levensstadia. Onderbouw deze keuzes.

Muizen van 4-8 weken oud zullen dienen als ontvanger muizen van de humane stamcellen. Herkomst van de muizen is aankoop bij waarschijnlijk Jackson en/of Harlan en wellicht eigen fok na aankoop (code 2. Een geregistreerd fok- of afleverbedrijf in de eu, inclusief Nederland, geen apen, of code 5. Elders ter wereld geboren, geen apen).

Voor één kweekomstandigheid zijn 5 dieren (offer moment na oplopen c-peptide, hoogste dosis cellen) + 3 (dosis cellen) x 10 (gebaseerd op huidige powercalculatie (voor allo transplantatie)) = 35 ontvanger muizen nodig. Voor testen in kapsels en onder het nierkapsel zijn 2 x 35 dus 70 ontvangers nodig.

We verwachten maximaal 6 kweekomstandigheden te testen de komende jaren. In totaal zijn er dus maximaal 420 ontvanger muizen nodig.

In totaal zijn er maximaal 420 ontvanger muizen nodig.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

X Nee, ga door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

X Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welke keuzes daarbij zijn gemaakt.

Vervanging is gedaan door de cellen zover mogelijk middels cocktails van groeifactoren te laten differentiëren. Helaas is een in vivo rijping voor aanpassing aan het in vivo milieu een noodzaak. We combineren dit echter met een functionele, transplantaat overlevingsstudie waardoor aantallen dieren gespaard kunnen worden.

Vermindering wordt bewerkstelligd door een design waarbij rijping en overleving gecombineerd worden. We kunnen daardoor uit met lagere aantallen dieren. Het bovengenoemde aantal is een absolute bovengrens. Powercalculaties zullen altijd een onderdeel blijven van het gehele experiment om het aantal dieren te reduceren. Als we een optimaal celkweek protocol hebben voordat we 6 experimenten hebben gedaan zullen we het aantal benodigde dieren naar beneden bijstellen.

Verfijning is bewerkstelligd door na operatie pijnstilling te geven. Verfijning zal ook tijdens de experimenten worden toegepast. Indien blijkt dat het niet nodig is om de dieren twee maal per week te onderzoeken middels IVIS zal terug gegaan worden naar eens in de week. Dieren zullen zoveel mogelijk gezamenlijk gehuisvest worden en kooiverrijking ontvangen. Verfijning wordt ook bewerkstelligd door de diabete dieren zo kort mogelijk diabeet te houden en het vaker verschonen van de kooi (de dieren plassen meer).

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

De kans op pijn of lijden is tot een minimum beperkt. De muizen worden handtam gemaakt zodat bloed afname geen angstige zaak wordt. Er worden geen nadelige milieu effecten verwacht van gebruik van streptozotocine. De half waarde tijd is 20 minuten en het komt nauwelijks in de urine terecht. Bedding wordt voor de zekerheid wel apart afgevoerd.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagedaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

Wereldwijd wordt er stamcel onderzoek gedaan met wisselend succes. Naar pluripotente stamcellen vanuit humaan beenmerg wordt minder onderzoek gedaan. Het is erg nieuw. Zover wij weten worden deze specifieke bronnen nog niet gebruikt. Wij werken samen met een autoriteit op dit gebied die unieke kennis heeft en zover wij kunnen overzien is dit experiment in de huidige setting nooit eerder gedaan. Ook is uitgebreid in de literatuur gekeken maar er is tot dus ver geen vergelijkbare benadering gevonden. Voor wat betreft de opzet met encapsulatie benaderingen zijn wij voor zover wij weten uniek.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse verantwoordelijkheid van een instellingsvergunninghouder Wod valt?

Nee > Ga verder met vraag H.

Ja > Geef aan wat voor bedrijf of instelling dit betreft.

Waarom is hiervoor gekozen en hoe wordt een adequate huisvesting, verzorging en behandeling van de dieren gewaarborgd?

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

Valt te voorzien dat er pijn kan optreden bij de dieren?

Nee > Ga verder met vraag I.

X Ja > Worden in dat geval verdoving, pijnstilling en/of andere pijnverlichtingsmethoden toegepast?

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

X Ja > Geef dan aan welke pijnverlichtingsmethoden worden toegepast en op welke wijze wordt verzekerd dat dit op een optimale wijze gebeurt.

De ontvangers worden direct na de operatie behandeld met buprenorfine (Temgesic). Standaard gebeurt dit gedurende drie dagen.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

De ontvanger dieren zullen tgv het diabeet zijn tijdelijk een hoge bloedsuiker hebben waardoor ze veel plassen en eten. De dieren zullen wat hyperactief zijn maar geen erg leed ondervinden.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Tekort aan insuline.

Beschrijf welke maatregelen worden genomen om deze schadelijke effecten te voorkomen of waar mogelijk te minimaliseren.

Diabetische dieren worden zo kort mogelijk diabeet gehouden en kooien worden vaker verschoond indien nodig. Insuline wordt niet gegeven omdat dit regeneratie van de eilandjes van Langerhans kan induceren.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag K.

X Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

Na streptozotocine toediening kunnen de dieren gewicht verliezen. In geval van een gewichtsafname van meer dan 15% gedurende een week zullen de dieren worden getermineerd om verder ongerief te voorkomen.

Welk percentage van de dieren loopt kans deze criteria te halen?

Minder dan 10%

K. Classificatie van ongerief

Geef aan hoe in het licht van alle hierboven beschreven negatieve effecten het cumulatief ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

Matig (cumulatief) voor de ontvangers.

Einde experiment

L. Wijze van doden

Worden de dieren als onderdeel van het experiment of na afloop van het experiment gedood?

Nee > Ga verder met de ondertekening.

X Ja > Geef aan waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor deze proef.

De donoren fungeren voor het afstaan van de alvleesklier. De ontvangers worden op de aangegeven tijdstippen geofferd.

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

X Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	10500	
1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Rijksuniversiteit Groningen	
1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in. <i>Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.</i>	Volgnummer	Type dierproef
	5	Kunnen foetale eilandjes afkomstig van slachtvarkens in kapsels rijpen tot functionele eilandjes van Langerhans en kunnen ze daarna de diabetische staat positief beïnvloeden.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.

Net als bijlage 4 heeft dit project tot doel om het donoren tekort op te vangen zodra geencapsuleerde eilandjes een klinisch toepasbare therapie wordt. De doelen en primaire uitkomstparameters zijn gelijk aan bijlage 4. Ook hier worden kweekomstandigheden gezocht om rijping en glucose responsiviteit van de foetale varkens eilandjes in vitro omhoog te brengen. Hier echter verwachten we drie formuleringen te testen daar de cellen reeds verder gedifferentieerd zijn dan de humane stamcellen. Daarnaast willen we de meest succesvolle formulering niet alleen in immunoincompetente muizen maar ook in immuun competente muizen in kapsels testen om te bepalen of de kapsels afdoende beschermen tegen xenogene reacties (bij dier naar mens). Alle huidige kapsel formuleringen zijn namelijk ontworpen en getest in allogene settings (bijv van mens naar mens).

De foetale varkensilandjes zullen in drie verschillende doses getransplanteerd worden in immuno-incompetente naakte muizen. De dieren zullen circa twee weken voor de implantatie diabeet gemaakt worden middels intraveneuze injectie van streptozotocine. De rest van de experimentele aanpak is gelijk aan die van de humane stamcellen in Bijlage 4: Na diabetes inductie zullen de dieren een insuline tablet onder de huid ontvangen. Dit insuline tablet vermindert leed. Na implantatie zal wekelijks bloed worden afgenomen bij de muizen voor bepaling van varkens c-peptide. Varkens, menselijk en muizen c-peptide zijn heel verschillend en kunnen middels ELISA onderscheiden worden. Zodra eilandjes functioneel beginnen te worden loopt het c-peptide gehalte in het bloed op. Als de c-peptide niveaus dusdanig zijn dat verwacht wordt dat het transplantaat de glucosespiegel kan controleren wordt het tablet verwijderd. Een groep dieren zal bij verwijdering van het tablet worden geofferd voor bestudering van de ex vivo glucose geïnduceerde insuline respons, de respons op aminozuren, de samenstelling van de verschillende eilandjes cellen (percentage beta-, alpha cellen) in de gerijpte cellen. Een groep van circa tien dieren zal na verwijdering van het insuline tablet gedurende een langere periode vervolgd worden om de overlevingsduur en functie te bestuderen. Wekelijks zal hiertoe bloed worden afgenomen via de staartvene om de glucose spiegel en donor-specifieke c-peptide niveaus te bestuderen.

Het betreft hier een project waarin we de komende jaren na lering te hebben getrokken uit vorige experimenten minimaal drie formuleringen van gekweekte foetale varkensilandjes verwachten te testen. Ook hier zal bij iedere implantatie van een formulering een groep worden meegenomen waarbij de drie doses ook onder het nierkapsel wordt getransplanteerd. Hoewel teratoma formatie niet verwacht wordt bij gebruik van foetale eilandjes willen we ook hier de waarde van de encapsulatie voor rijping van de cellen vaststellen en vaststellen of migratie van cellen uit de foetale eilandjes plaatsvindt.

De meest succesvolle formulering zal geselecteerd worden om de functionaliteit van de eilandjes in kapsels in immuno-competente dieren te testen. De berekende dosering volgend uit de eerste serie experimenten zal hiervoor gebruikt worden. Mocht het kapsel onvoldoende bescherming bieden dan zullen vernieuwende formuleringen van kapsels getest worden.

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

Transplantatie van foetale varkensilandjes.

Muizen ontvangen intraperitoneaal een injectie met streptozotocine. De eerste week wordt op drie tijdstippen een bloedmonster genomen uit de staart om de glucose spiegel te bepalen. Mocht de muis niet diabeet worden dan herhalen we de behandeling met streptozotocine binnen de eerste week. Als de dieren twee maal achter elkaar een bloedsuikerspiegel hebben boven 20 mM glucose worden de dieren geïmplanteerd met een insuline tablet. Direct erna kunnen ook de foetale eilandjes getransplanteerd worden. Per kweekomstandigheid zullen we drie doses foetale eilandjes testen. De geencapsuleerde eilandjes worden in de buikholte getransplanteerd, de niet geencapsuleerde onder het nierkapsel. **Niet geencapsuleerde eilandjes zijn niet in de buikholte terug te vinden. Het nierkapsel is een geaccepteerd transplantatieplaats voor vrije eilandjes.**

Wekelijks zal vanuit de staart door tailsnapping een druppel bloed worden afgenomen voor glucose en c-peptide bepaling. Zodra de c-peptide niveaus oplopen kan besloten worden de dieren dagelijks te meten. Het is niet bekend hoe lang dit kan duren en is derhalve onderdeel van het onderzoek. Als na circa 6 maanden nog geen effect op c-peptide gemeten is wordt de proef beëindigd en het dier geofferd. Mochten dieren na verwijdering van het tablet normoglycemisch worden dan worden ze een jaar vervolgd. Er zijn twee offer momenten. Dit is het moment waarop de c-peptide een acceptabel niveau bereikt heeft om verdere studie noodzakelijk te maken en na afloop van de proef. Dieren zullen onder anesthesie geofferd worden middels cervicale dislocatie.

De meest succesvolle kweekomstandigheid wordt toegepast voor een xenotransplantatie experiment in muizen. De meest optimale dosis zal volgen uit berekeningen gebaseerd op de eerste experimentenserie. Het verdere protocol van de behandeling van de dieren is gelijk aan de situatie als beschreven voor de diabete muizen. Indien vroegtijdig transplantaat falen optreedt zullen we aanpassingen aan de kapsels uitvoeren zoals verandering van de

doorlaatbaarheid (semi permeabele eigenschappen). Let op: we starten dit pas na afronding van bijlage 1 en 2 dus we gebruiken de meest optimale kapselformulering die wellicht aan de xeno-omstandigheden moet worden aangepast. We verwachten maximaal 3 transplantatie series nodig te hebben om tot een optimale formulering te komen.

Geef aan welke overwegingen en statistische methoden worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken.

Gegevens met betrekking tot de gemiddelden en varianties van de verschillende uitleesparameters zijn bekend uit voorgaande studies. Op basis van deze gegevens kan een groeps grootte (middels een powercalculatie) worden berekend, waarbij het significantieniveau alpha steeds op 0.05 zal worden gesteld en gebruik zal worden gemaakt van een Student's t-test, een Mann-Whitney U test of een one-way ANOVA, afhankelijk van de experimentele proefopzet en wel of niet normale verdeling van de data, om deze groeps grootte te bepalen. Het minimaal te detecteren verschil tussen de gemiddelden van de behandelde en onbehandelde groep zal afhankelijk zijn van de proefopzet en op basis van het aanwezige vooronderzoek zo nauwkeurig mogelijk worden ingeschat.

B. De dieren

Benoem de diersoorten, herkomst, geschatte aantallen en levensstadia. Onderbouw deze keuzes.

Muizen van 4-8 weken oud zullen dienen als ontvanger muizen van de foetale varkenseilandjes. Herkomst van de muizen is aankoop bij waarschijnlijk Jackson en/of Harlan en wellicht eigen fok na aankoop (code 2. Een geregistreerd fok- of afleverbedrijf in de eu, inclusief Nederland, geen apen, of code 5. Elders ter wereld geboren, geen apen).

Voor één kweekomstandigheid zijn 5 dieren (offer moment na oplopen c-peptide, hoogste dosis cellen) + 3 (dosis cellen) x 10 (gebaseerd op huidige powercalculatie (voor allo transplantatie)) = 35 ontvanger muizen nodig. Voor testen in kapsels en onder het nierkapsel zijn 2 x 35 dus 70 ontvangers nodig.

We verwachten maximaal 3 kweekomstandigheden te testen de komende jaren. In totaal zijn er dus maximaal 210 ontvanger muizen nodig.

Voor het testen van de eilandjes in immunocompetente dieren zullen we 4-6 weken oude muizen gebruiken. We verwachten 10 (gebaseerd op huidige powercalculatie) ontvangende dieren nodig te hebben. We verwachten hooguit 3 formuleringen extra te willen testen mocht de eerste falen. Dus maximaal hebben we 40 ontvanger muizen nodig.

In totaal worden dus 70 naakte muizen en 40 immuuncompetente muizen = 110 dieren aangevraagd.

In totaal zijn er maximaal 210 + 110 = 320 muizen nodig.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

X Nee, ga door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

X Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welke keuzes daarbij zijn gemaakt.

Vervanging is gedaan door de foetale eilandjes reeds middels cocktails van groeifactoren te laten differentiëren. Ze zijn al zover dat ze insuline produceren.

Vermindering wordt bewerkstelligd door net als in bijlage 4 voor een design te kiezen waarbij rijping en overleving gecombineerd worden. Ook faseren we het onderzoek met aantallen eilandjes en we onderzoeken eerst in naakte dieren hoeveel eilandjes nodig zijn alvorens we naar immunocompetente dieren overstappen. We scheiden zo de parameters dosis en immuniteit. Door deze stapsgewijze benadering verwachten we sneller en met minder dieren tot een werkzaam varkenstransplantaat te komen. Het bovengenoemde aantal is een absolute bovengrens. Powercalculaties zullen altijd een onderdeel blijven van het gehele experiment om het aantal dieren te reduceren. De berekeningen zijn op allotransplantatie gebaseerd. Het kan voorkomen dat dit anders uit gaat pakken voor xenotransplantatie.

Verfijning is bewerkstelligd door na operatie pijnstilling te geven. Verfijning zal ook tijdens de experimenten worden toegepast. Indien blijkt dat het niet nodig is om de dieren twee maal per week te onderzoeken middels IVIS zal terug gegaan worden naar eens in de week. Dieren zullen zoveel mogelijk gezamenlijk gehuisvest worden en kooiverrijking ontvangen. Verfijning wordt ook bewerkstelligd door de diabete dieren zo kort mogelijk diabeet te houden en het vaker verschonen van de kooi (de dieren plassen meer).

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

De kans op pijn of lijden is tot een minimum beperkt. De muizen worden handtam gemaakt zodat bloed afname geen angstige zaak wordt. Er worden geen nadelige milieu effecten verwacht van gebruik van streptozotocine. De half waarde tijd is 20 minuten en het komt nauwelijks in de urine terecht. Bedding wordt voor de zekerheid wel apart afgevoerd.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

Wat betreft de opzet met encapsulatie benaderingen zijn wij voor zover wij weten uniek. We monitoren continu de literatuur middels verschillende zoeksystemen maar tot dus ver zijn er geen systemen met een vergelijkbaar succes percentage. Foetale varkens eilandjes worden geïsoleerd uit de foetale varkenspancreas met de methoden van Prof Lakey van de Universiteit van Californië. Hij is een autoriteit op dit gebied en heeft een goed overzicht over het veld. Voor zover wij kunnen overzien is niemand met deze benadering en serie experimenten op het moment aan het werk. Ook hier wordt regelmatig de literatuur voor gemonitord en we bezoeken relevante congressen.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse verantwoordelijkheid van een instellingsvergunninghouder Wod valt?

Nee > Ga verder met vraag H.

Ja > Geef aan wat voor bedrijf of instelling dit betreft.

Waarom is hiervoor gekozen en hoe wordt een adequate huisvesting, verzorging en behandeling van de dieren gewaarborgd?

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

Valt te voorzien dat er pijn kan optreden bij de dieren?

Nee > Ga verder met vraag I.

Ja > Worden in dat geval verdoving, pijnstilling en/of andere pijnverlichtingsmethoden toegepast?

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Ja > Geef dan aan welke pijnverlichtingsmethoden worden toegepast en op welke wijze wordt verzekerd dat dit op een optimale wijze gebeurt.

De ontvangers worden direct na de operatie behandeld met Temgesic. Standaard gebeurt dit gedurende drie dagen.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

De ontvanger dieren zullen tgv het diabetes zijn tijdelijk een hoge bloedsuiker hebben waardoor ze veel plassen en eten. De dieren zullen wat hyperactief zijn maar geen erg leed ondervinden.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Tekort aan insuline.

Beschrijf welke maatregelen worden genomen om deze schadelijke effecten te voorkomen of waar mogelijk te minimaliseren.

Diabetische dieren worden zo kort mogelijk diabetes gehouden en kooien worden vaker verschoond indien nodig. Insuline wordt niet gegeven omdat dit regeneratie van de eilandjes van Langerhans kan induceren.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag K.

X Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

Na streptozotocine toediening kunnen de dieren gewicht verliezen. In geval van een gewichtsafname van meer dan 15% gedurende een week zullen de dieren worden getermineerd om verder ongerief te voorkomen.

Welk percentage van de dieren loopt kans deze criteria te halen?

Minder dan 10%

K. Classificatie van ongerief

Geef aan hoe in het licht van alle hierboven beschreven negatieve effecten het cumulatief ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

Matig (cumulatief) voor de ontvangers.

Einde experiment

L. Wijze van doden

Worden de dieren als onderdeel van het experiment of na afloop van het experiment gedood?

Nee > Ga verder met de ondertekening.

X Ja > Geef aan waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor deze proef.

De donoren fungeren voor het afstaan van de alvleesklier. De ontvangers worden op de aangegeven tijdstippen geofferd.

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

X Ja



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.zbo-ccd.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)

Onze referentie

Aanvraagnummer
[redacted] 2015168

Bijlagen

2

Datum 08-07-2015

Betreft Ontvangstbevestiging Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte heer/mevrouw [redacted]

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 8 juli 2015.

Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is [redacted] 2015168. Gebruik dit nummer wanneer u contact met de CCD opneemt.

Wacht met de uitvoering van uw project

Als wij nog informatie van u nodig hebben dan ontvangt u daarover bericht. Uw aanvraag is in ieder geval niet compleet als de leges niet zijn bijgeschreven op de rekening van de CCD. Zodra uw aanvraag compleet is, ontvangt u binnen veertig werkdagen een beslissing op uw aanvraag. In geval van een complexe aanvraag kan deze termijn met maximaal vijftien werkdagen verlengd worden. U krijgt bericht als de beslisperiode van uw aanvraag vanwege complexiteit wordt verlengd. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Factuur

Bijgaand treft u de factuur aan voor de betaling van de leges. Wij verzoeken u de leges zo spoedig mogelijk te voldoen, zodat we uw aanvraag in behandeling kunnen nemen. Is uw betaling niet binnen dertig dagen ontvangen, dan wordt uw aanvraag buiten behandeling gesteld. Dit betekent dat uw aanvraag niet beoordeeld wordt en u uw project niet mag starten.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.zbo-ccd.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: [REDACTED]
Naam instelling of organisatie: [REDACTED]
Naam portefeuillehouder of diens gemachtigde: [REDACTED]
KvK-nummer: [REDACTED]
Straat en huisnummer: [REDACTED]
Postcode en plaats: [REDACTED]
IBAN: [REDACTED]
Tenaamstelling van het rekeningnummer: [REDACTED]

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam: [REDACTED]
Functie: [REDACTED]
Afdeling: [REDACTED]
Telefoonnummer: [REDACTED]
E-mailadres: [REDACTED]

Gegevens plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker

Naam: [REDACTED]
Functie: [REDACTED]
Afdeling: [REDACTED]
Telefoonnummer: [REDACTED]
E-mailadres: [REDACTED]

Over uw aanvraag

Wat voor aanvraag doet u? Nieuwe aanvraag
 Wijziging op een (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
 Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn

Over uw project

Geplande startdatum: 1 juni 2015
Geplande einddatum: 30 juni 2020
Titel project: Verbetering van de overleving van geencapsuleerde eilandjes van Langerhans ten behoeve van behandeling van Diabetes
Titel niet-technische samenvatting: Verbetering van de overleving van geencapsuleerde eilandjes van Langerhans ten behoeve van behandeling van Diabetes
Naam DEC: [REDACTED]
Postadres DEC: [REDACTED]
E-mailadres DEC: [REDACTED]

Betaalgegevens

De leges bedragen: € 741,-
De leges voldoet u: na ontvangst van de factuur

Checklist bijlagen

Verplichte bijlagen: Projectvoorstel
 Beschrijving Dierproeven
 Niet-technische samenvatting
Overige bijlagen: Alleen originele aanvraagformulier

Ondertekening

Naam: [REDACTED]

Functie: [REDACTED]

Plaats: [REDACTED]

Datum: 6 juli 2015



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag



**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.zbo-ccd.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)

Onze referentie
Aanvraagnummer
[redacted] 2015168
Bijlagen
2

Datum 08-07-2015
Betreft Ontvangstbevestiging Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

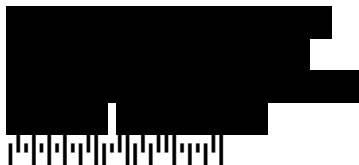
Factuurdatum: 8 juli 2015
Vervaldatum: 7 augustus 2015
Factuurnummer: 201570168

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvegrunning dierproeven Betreft aanvraag [redacted] 2015168	€ 741,00

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL28RBOS 056.99.96.066 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 20401, 2500 EK te 's Gravenhage.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag



**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.zbo-ccd.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)

Onze referentie
Aanvraagnummer
[redacted] 2015168

Datum
Betreft Vervolg Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte heer/mevrouw [redacted],
Op 8 juli 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project Verbetering van de overleving van geencapsuleerde eilandjes van Langerhans ten behoeve van behandeling van Diabetes met aanvraagnummer [redacted] 2015168.

DEC advies gevraagd

Uw aanvraag is naar [redacted] gestuurd. Zij zal hierover advies aan de CCD uitbrengen. Als de DEC vragen heeft, zal zij contact met u opnemen.
Uw aanvraag wordt door een andere dan de door u aangegeven DEC van een advies voorzien. andere gegevens

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.zbo-ccd.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

[REDACTED]

Van: [REDACTED]
Verzonden: vrijdag 3 juli 2015 14:31
Aan: ZBO-CCD
Onderwerp: DEC advies nieuw project ([REDACTED])
Bijlagen: [REDACTED] NTS-2.pdf; bijlage 2-onderdrukkingontsteking-dierproeven-na-IVD-en-DEC.pdf; bijlage 3-polymeren onderzoek-dierproeven-na-IVD-en-DEC.pdf; bijlage 4-humane stamcellen-dierproeven-na-ivd-DEC.pdf; bijlage 5-varkens stamcellen-dierproeven-na-ivd-na-DEC.pdf; bijlage1-_ecmeneilandjes_dierproeven_1.0-na-ivd-en-DEC.pdf; DEC advies [REDACTED].pdf; projectvoorstel encapsulatie-na-ivd-en-DEC.pdf

Categorieën: [REDACTED]

Beste medewerkers van het CCD bureau,

Hierbij stuur ik u een (versleuteld) DEC advies aangaande een ingestuurd project ([REDACTED]). Tevens stuur ik u projectaanvraag, NTS en bijlage, tevens versleuteld volgens instructies. Het aanvraagformulier met natte handtekening is per post verstuurd.

Vriendelijke groet, namens [REDACTED],

[REDACTED]

De inhoud van dit bericht is vertrouwelijk en alleen bestemd voor de geadresseerde(n). Anderen dan de geadresseerde(n) mogen geen gebruik maken van dit bericht, het niet openbaar maken of op enige wijze verspreiden of vermenigvuldigen. [REDACTED] kan niet aansprakelijk gesteld worden voor een incomplete aankomst of vertraging van dit verzonden bericht.

The contents of this message are confidential and only intended for the eyes of the addressee(s). Others than the addressee(s) are not allowed to use this message, to make it public or to distribute or multiply this message in any way. [REDACTED] cannot be held responsible for incomplete reception or delay of this transferred message.

Format DEC-advies

Maak bij de toepassing van dit format gebruik van de bijbehorende toelichting, waarin elke stap in het beoordelingsproces wordt toegelicht

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer ([REDACTED])
2. Titel van het project: **Verbetering van de overleving van geencapsuleerde eilandjes van Langerhans ten behoeve van behandeling van Diabetes**
3. Titel van de NTS: **Verbetering van de overleving van geëncapsuleerde eilandjes van Langerhans ten behoeve van behandeling van diabetes**
4. Type aanvraag:
 - nieuwe aanvraag projectvergunning
 - wijziging van vergunning met nummer
5. Contactgegevens DEC:
 - naam [REDACTED]
 - telefoonnummer contactpersoon [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - mailadres contactpersoon [REDACTED]
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ontvangen door DEC: **11-06-2015**
 - aanvraag compleet: **11-06-2015**
 - in vergadering besproken: **18-06-2015**
 - anderszins behandeld: **29-06-2015**
 - termijnonderbreking(en) van / tot: **22-06-2015 tot 26-06-2015**
 - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen
 - aanpassing aanvraag: **26-06-2015**
 - advies aan CCD **03-07-2015**
7. Eventueel horen van aanvrager **n.v.t.**

- Datum
 - Plaats
 - Aantal aanwezige DEC-leden
 - Aanwezige (namens) aanvrager
 - Strekking van de vraag / vragen
 - Strekking van het (de) antwoord(en)
 - Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag
8. Correspondentie met de aanvrager
- Datum: **22-06-2015:**
 - Strekking van de vraag / vragen: **Er zijn vragen gesteld omtrent onderbouwing te onderzoeken groepen en groepsgroottes, transplantatie plaatsen en ongerief na (multiple) IVIS scans**
 - Datum antwoord: **26-06-2015**
 - Strekking van het (de) antwoord(en): **Alle bovengenoemde zaken zijn duidelijker onderbouwd en aangegeven**
 - De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag : **Ja**
9. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC): **n.v.t.**
- Aard expertise
 - Deskundigheid expert
 - Datum verzoek
 - Strekking van het verzoek
 - Datum expert advies
 - Expert advies

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Het project is vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet) **Ja**
2. De aanvraag betreft een **nieuwe aanvraag**
3. De DEC is competent om hierover te adviseren **Ja**
4. Vanwege betrokkenheid bij het betreffende project is een aantal DEC-leden, met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid, niet betrokken bij de advisering. **N.v.t.**

C. Beoordeling (inhoud):

1. Het project is:

- uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord
- uit onderwijskundig oogpunt verantwoord
- uit het oogpunt van productiedoeleinden verantwoord
- wettelijk vereist

2. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) is / zijn in overeenstemming met de hoofddoelstelling(en) **Ja**

3. De DEC onderschrijft het belang van de doelstelling. Het wordt ingeschat als een substantieel belang

4. De gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project **Ja**

5. Er is sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren. De keuze hiervoor is voldoende wetenschappelijk onderbouwd **N.v.t.**

6. Het ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. **Bijlage1-10: Ja**

7. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen **vervangen: nee**

8. In het project wordt optimaal tegemoet gekomen aan de vereiste van de **vermindering** van dierproeven. Het maximale aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat. De aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie om, bij wettelijk vereist onderzoek, te voorkomen dat onnodige duplicatie plaatsvindt. **Per voorgestelde dierproef in de diverse bijlagen is het aantal dieren, na beantwoorden van de vragen, statistisch voldoende onderbouwd. De statistische methoden zijn, na vragen hieromtrent, duidelijker aangegeven. Het onderzoek is gefaseerd van opzet en leidt zo tot een vermindering van het aantal benodigde dieren.**

9. Het project is in overeenstemming met de vereiste van de **verfijning** van dierproeven en het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. **De aanvraag is in overeenstemming**

met de 3V's, de humane eindpunten zijn concreet geformuleerd. Er is geen sprake van belangwekkende milieueffecten **NVT**

10. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd **De achtergrond van deze projectbeschrijving is een heldere uiteenzetting van aanleiding, achtergrond en context van het voorgestelde onderzoek. Het medisch en maatschappelijke belang van de voorgestelde dierproeven is helder.**

D. Ethische afweging

De doeleinden van het project rechtvaardigen het voorgestelde gebruik van dieren, de schade in de vorm van lijden, pijn en angst bij dit aantal dieren wordt gerechtvaardigd door het verwachte resultaat. Het is uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord en het is waarschijnlijk dat de doeleinden worden gehaald. Op termijn kan het project voordelen opleveren voor mens, dier of milieu.

Onderzoek naar de behandeling en mogelijk genezing van diabetes is van zodanig wetenschappelijk en zeker ook maatschappelijk belang dat het gebruik van proefdieren geoorloofd is, mits aan proefdierkundige en ethische voorwaarden is voldaan. De DEC heeft er zich – na beantwoording door de onderzoekers van aanvullende vragen over onder meer inachtneming van de 3 V's – van overtuigd dat aan deze voorwaarden zal worden voldaan. Mede met het oog op een mogelijke doorbraak in de behandeling van diabetes door de voorgestelde methode, komt de DEC daarom tot een positieve ethische afweging.

E. Advies

1. Advies aan de CCD
X De DEC adviseert de vergunning te verlenen
2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus of op een meerderheids-minderheidsstandpunt

Dit besluit is unaniem door de DEC genomen.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag



**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.zbo-ccd.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)

Onze referentie

Aanvraagnummer
[redacted] 2015168

Datum

Betreft Vervolg Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte heer/mevrouw [redacted]

Op 8 juli 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project Verbetering van de overleving van geencapsuleerde eilandjes van Langerhans ten behoeve van behandeling van Diabetes met aanvraagnummer [redacted] 2015168. Uw aanvraag wordt in behandeling genomen. In deze brief leest u wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Wanneer een beslissing

Wij nemen uiterlijk 2 september 2015 een beslissing. Als wij nog informatie nodig hebben, kan dit later worden. Voor een complexe aanvraag staat een langere termijn. In beide gevallen ontvangt u daarover bericht. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.zbo-ccd.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Van: ██████████
Verzonden: maandag 20 juli 2015 14:43
Aan: info@zbo-ccd.nl
Onderwerp: FW: Aanvullende informatie bij aanvraag ██████████ 2015124 (uw referentie ██████████)

Categorieën: Dossierhouder: ██████████

Geachte ██████████,

De gevraagde informatie is bij ons niet bekend,

met vriendelijke groet, namens ██████████,

██████████

██████████
e-mail: ██████████

Van: ██████████
Verzonden: maandag 20 juli 2015 13:54
Aan: ██████████
Onderwerp: FW: Aanvullende informatie bij aanvraag ██████████ 2015124 (uw referentie ██████████)

Van: Info-zbo [info@zbo-ccd.nl]
Verzonden: vrijdag 17 juli 2015 14:43
Aan: ██████████
Onderwerp: Aanvullende informatie bij aanvraag ██████████ 2015124 (uw referentie ██████████)

Geachte heer ██████████

Op 3 juli heeft ██████████ advies uitgebracht aan de CCD betreffende het project 'Verbetering van de overleving van geencapsuleerde eilandjes van Langerhans ten behoeve van behandeling van Diabetes'.

In de bijlages beschrijving dierproeven is het gebruik van muizen beschreven. Er wordt niet vermeld of er sprake is van beide geslachten of een geslacht. De CCD hecht er aan dat het aantal dieren in voorraad gedood terug te dringen. Daarom zou de CCD graag willen weten of dit besproken is in de DEC vergadering.

Indien u deze informatie niet bekend is, zullen we na u reactie met de aanvrager contact opnemen met dezelfde vraag.

In verband met doorlooptijd willen we u vragen om uiterlijk dinsdag, 21 juli 2015, op deze email te reageren.

Alvast hartelijk bedankt voor uw medewerking.

Met vriendelijke groet,

██████████

Uitvoeringsexpert

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag
.....

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl

De inhoud van dit bericht is vertrouwelijk en alleen bestemd voor de geadresseerde(n). Anderen dan de geadresseerde(n) mogen geen gebruik maken van dit bericht, het niet openbaar maken of op enige wijze verspreiden of vermenigvuldigen. ██████████ kan niet aansprakelijk gesteld worden voor een incomplete aankomst of vertraging van dit verzonden bericht.

The contents of this message are confidential and only intended for the eyes of the addressee(s). Others than the addressee(s) are not allowed to use this message, to make it public or to distribute or multiply this message in any way. ██████████ cannot be held responsible for incomplete reception or delay of this transferred message.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.centrale
commissiedierproeven.nl

T 0900-28 000 28 (10 ct /min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie

Aanvraagnummer
[REDACTED] 2015168

Uw referentie**Bijlagen**

1

Datum 21 juli 2015

Betreft Aanvulling Aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 8 juli 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Verbetering van de overleving van geencapsuleerde eilandjes van Langerhans ten behoeve van behandeling van Diabetes" met aanvraagnummer [REDACTED] 2015168. In uw aanvraag zitten voor mij nog enkele onduidelijkheden. In deze brief leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Welke informatie nog nodig

Wij hebben de volgende informatie van u nodig om uw aanvraag verder te kunnen beoordelen:

U beschrijft in de bijlages beschrijving dierproeven het gebruik van muizen. De CCD hecht er aan dat het aantal dieren in voorraad gedood terug te dringen. Kunt u toelichten of het mogelijk is dieren van beide geslachten te gebruiken en als dit niet mogelijk is kunt u dan onderbouwen waarom het belangrijk is dieren van 1 geslacht te gebruiken?

Opsturen binnen veertien dagen

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van deze brief op. U kunt dit aanleveren via NetFTP. Gebruik hierbij het formulier dat u bij deze brief krijgt indien u uw antwoord per post verstuurt.

Om u aanvraag in de eerstkomende CCD vergadering te kunnen bespreken ontvangen we graag uw antwoord uiterlijk dinsdag 28 juli 2015, indien mogelijk.

Wanneer een beslissing

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Datum
21 juli 2015

Onze referentie
Aanvraagnummer
[REDACTED] 2015168

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlage:

- formulier Melding Bijlagen via de post



Melding

Bijlagen via de post

- U wilt één of meerdere bijlagen naar ons versturen? Voeg *altijd* deze Melding Bijlagen toe. Wij weten dan welke documenten van u zijn en hoeveel documenten u opstuurt.
- Meer informatie vindt u op www.zbo-ccd.nl
- Of bel met ons: 0900 28 000 28 (10 ct/min).

1 Uw gegevens

- 1.1 Vul de gegevens in.
- | | | |
|----------------|--|------------|
| Naam aanvrager | | |
| Postcode | | Huisnummer |
- 1.2 Bij welke aanvraag hoort de bijlage?
Het aanvraagnummer staat in de brief of de ontvangstbevestiging.
- | | |
|----------------|--|
| Aanvraagnummer | |
|----------------|--|

2 Bijlagen

- 2.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
Vul de naam of omschrijving van de bijlage in.
- | | |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | |
| <input type="checkbox"/> | |
| <input type="checkbox"/> | |

3 Ondertekening

- 3.1 Onderteken het formulier en stuur het met alle bijlagen op naar:
- | | | |
|--------------|---|------|
| Naam | | |
| Datum | - | - 20 |
| Handtekening | | |
- Centrale Commissie
Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag

[REDACTED]

Van: [REDACTED]
Verzonden: woensdag 22 juli 2015 12:20
Aan: Info-zbo
CC: [REDACTED]
Onderwerp: RE: Aanvullende informatie aanvraag [REDACTED] 2015168

Geachte [REDACTED]

Naar aanleiding van het telefonisch overleg tussen [REDACTED] en de ccd stuur ik u conform afspraak het antwoord op uw vraag per mail.

Hieronder volgt in **bold** uw vraag gevolgd door mijn antwoord.

U beschrijft in de bijlages beschrijving dierproeven het gebruik van muizen. De CCD hecht er aan dat het aantal dieren in voorraad gedood terug te dringen. Kunt u toelichten of het mogelijk is dieren van beide geslachten te gebruiken en als dit niet mogelijk is kunt u dan onderbouwen waarom het belangrijk is dieren van 1 geslacht te gebruiken?

Er zijn verschillen in efficiëntie van isolatie tussen mannelijke en vrouwelijke muizen. Er zijn door geslachtsverschillen in [REDACTED] andere enzymcombinaties nodig. Echter niet alleen verschillen in procedure zijn een probleem maar ook de uiteindelijke opbrengst. In onze handen halen wij uit mannelijke muizen meer eilandjes. Daarnaast is de cyclus bij vrouwelijke muizen problematisch. Niet alleen de efficiëntie van isolatie varieert met de cyclus maar ook diabetes inductie en zelfs de immunologische responsen tegen de kapsels zijn afhankelijk van het geslacht [1]. Om al deze variaties te voorkomen geven wij er de voorkeur aan om uitsluitend mannelijke muizen te gebruiken in deze studies .

[REDACTED]

Hopende uw vraag afdoende beantwoord te hebben verblijf ik.

[REDACTED]

[REDACTED]

The Netherlands

[REDACTED]

Van: Info-zbo [info@zbo-ccd.nl]

Verzonden: dinsdag 21 juli 2015 15:34

Aan: [REDACTED]

Onderwerp: Aanvullende informatie aanvraag [REDACTED] 2015168

Geachte [REDACTED]

Op 8 juli 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Verbetering van de overleving van geencapsuleerde eilandjes van Langerhans ten behoeve van behandeling van Diabetes" met aanvraagnummer [REDACTED] 2015168. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In deze brief leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

De brief is ook per post naar de vergunninghouder, [REDACTED], verzonden.

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]

Uitvoeringsexpert

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag
.....

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl

De inhoud van dit bericht is vertrouwelijk en alleen bestemd voor de geadresseerde(n). Anderen dan de geadresseerde(n) mogen geen gebruik maken van dit bericht, het niet openbaar maken of op enige wijze verspreiden of vermenigvuldigen. [REDACTED] kan niet aansprakelijk gesteld worden voor een incomplete aankomst of vertraging van dit verzonden bericht.

The contents of this message are confidential and only intended for the eyes of the addressee(s). Others than the addressee(s) are not allowed to use this message, to make it public or to distribute or multiply this message in any way. [REDACTED] cannot be held responsible for incomplete reception or delay of this transferred message.

Van: Info-zbo
Verzonden: donderdag 13 augustus 2015 13:07
Aan: [redacted]
CC: [redacted]
Onderwerp: Leges voor aanvraag [redacted] 2015168

Geachte [redacted]

De leges die u verschuldigd bent voor aanvraag [redacted] 2015168 zijn nog niet door ons ontvangen of de betaling is nog niet verwerkt. Zoals in de factuur staat, moeten de leges binnen 30 dagen door ons zijn ontvangen. Uw aanvraag is niet compleet als de leges niet zijn ontvangen. De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat uw aanvraag compleet is.

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag
.....

T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.nl

Let op: vanaf nu heeft de CCD een nieuw e-mailadres info@zbo-ccd.nl. Heeft u ons oude e-mail adres in uw adressenboek, dan vragen we u om dat aan te passen.

Van: [redacted]
Verzonden: woensdag 2 september 2015 13:59
Aan: Info-zbo; [redacted]
CC: [redacted]
Onderwerp: RE: Verzoek tot aanpassing NTS aanvraag [redacted] 2015168
Bijlagen: [redacted] NTS-3-3.docx
Categorieën: Dossier: [redacted]

vanzelfsprekend, ingesloten vindt u hem

[redacted]

[redacted]

The Netherlands

[redacted]

Van: Info-zbo [info@zbo-ccd.nl]
Verzonden: woensdag 2 september 2015 13:55
Aan: [redacted]
CC: [redacted]
Onderwerp: RE: Verzoek tot aanpassing NTS aanvraag [redacted] 2015168

Zou u dan zelf dat in de NTS willen aanpassen, alstublieft?
 Wij mogen de NTS niet tekstueel veranderen.

Wij ontvangen graag zsm de nieuwe versie.

Alvast bedankt.

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
 Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl

Let op: vanaf nu heeft de CCD een nieuw e-mailadres info@zbo-ccd.nl. Heeft u ons oude e-mail adres in uw adressenboek, dan vragen we u om dat aan te passen.

Van: [redacted]
Verzonden: woensdag 2 september 2015 13:47
Aan: Info-zbo; [redacted]

CC: [redacted]

Onderwerp: RE: Verzoek tot aanpassing NTS aanvraag [redacted] 2015168

Mijn excuus dat is een fout van mij. Het moet 2512 zijn.

Met vriendelijke groet

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

The Netherlands

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Van: Info-zbo [info@zbo-ccd.nl]

Verzonden: woensdag 2 september 2015 13:16

Aan: [redacted]

CC: [redacted]

Onderwerp: RE: Verzoek tot aanpassing NTS aanvraag [redacted] 2015168

Beste [redacted]

Bedankt voor uw reactie en de aangepaste versie van de NTS.

We hebben nog een onduidelijkheid: in de NTS staat onder 3.3 dat er 2302 muizen nodig zijn. Maar volgens de bijlagen beschrijving dierproeven horend bij de aanvraag komen wij voor de vergunde dierproeven op een totaal van 2512 muizen (d1: 864; d2:820; 828).

Over hoeveel dieren gaat het dus? Als de aantallen vermeld onder de dierproeven ook niet kloppen, graag ontvangen we de juiste aantallen om deze in de vergunning correct op te nemen.

Zou de aanvrager dus het aantal dieren willen aanpassen?

Als we vandaag al de correcte versie van de NTS ontvangen, kunnen we morgen de beschikking en vergunning al naar de aanvrager sturen.

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag
.....

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl

Let op: vanaf nu heeft de CCD een nieuw e-mailadres info@zbo-ccd.nl. Heeft u ons oude e-mail adres in uw adressenboek, dan vragen we u om dat aan te passen.

Van: [REDACTED]

Verzonden: woensdag 2 september 2015 12:38

Aan: info@zbo-ccd.nl

Onderwerp: FW: Verzoek tot aanpassing NTS aanvraag [REDACTED] 2015168

Beste CCD,

Bijgaand stuur ik namens [REDACTED] de herziene versie van de NTS betreffende het vergunde deel van aanvraag [REDACTED] 2015168.

met vriendelijke groet,

[REDACTED]

----- Forwarded message -----

From: **Info-zbo** <info@zbo-ccd.nl>

Date: 2015-09-01 15:58 GMT+02:00

Subject: Verzoek tot aanpassing NTS aanvraag AVD105002015168

To: [REDACTED]

Cc: [REDACTED]

Geachte [REDACTED]

Op 8 juli 2015 hebben we uw aanvraag met titel “Verbetering van de overleving van geencapsuleerde eilandjes van Langerhans ten behoeve van behandeling van Diabetes” en aanvraagnummer [REDACTED] 2015168 ontvangen.

De CCD heeft uw aanvraag beoordeeld, en besloten deze gedeeltelijk goed te keuren. Daarom hebben wij een herziene versie van de Niet Technische Samenvatting van u nodig, waarin u het vergunde gedeelte van uw project beschrijft.

De commissie is van mening dat de dierproeven 4 en 5 (‘Kunnen stamcellen in kapsels verder rijpen om insuline producerende cellen te worden en kunnen ze daarna de diabetische staat in vivo positief beïnvloeden’ en ‘Kunnen foetale eilandjes afkomstig van slachtvarkens in kapsels rijpen tot functionele eilandjes van Langerhans en kunnen ze daarna de diabetische staat positief beïnvloeden’) niet samenhangen met de andere dierproeven, maar een aparte doelstelling dienen. Een aanvraag mag slecht een doelstelling dienen. De in uw aanvraag beschreven dierproeven 1 t/m 3 richten zich op het verbeteren van de extracellulaire matrix moleculen en de overleving van de geëncapsuleerde eilandjes. De dierproeven 4 en 5 beschrijven onderzoek gedaan aan stamcellen. De commissie ziet de twee onderzoeklijnen als twee aparte onderzoeksprojecten. Daarom keuren we uw dierproeven 1 t/m 3 goed, maar de dierproeven 4 en 5 moeten als een aparte aanvraag worden ingediend. U mag onder deze vergunning alleen de dierproeven 1 t/m 3 uitvoeren.

Zodra wij de nieuwe versie van de NTS hebben ontvangen sturen wij de beschikking en vergunning aan u toe. Tot die tijd kunt u niet met uw project “Verbetering van de overleving van geencapsuleerde eilandjes van Langerhans ten behoeve van behandeling van Diabetes” beginnen.

We hopen snel van u dit document te ontvangen.

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl

Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl

Let op: vanaf nu heeft de CCD een nieuw e-mailadres info@zbo-ccd.nl. Heeft u ons oude e-mail adres in uw adressenboek, dan vragen we u om dat aan te passen.

--
[Redacted signature block]

De inhoud van dit bericht is vertrouwelijk en alleen bestemd voor de geadresseerde(n). Anderen dan de geadresseerde(n) mogen geen gebruik maken van dit bericht, het niet openbaar maken of op enige wijze verspreiden of vermenigvuldigen. [Redacted] kan niet aansprakelijk gesteld worden voor een incomplete aankomst of vertraging van dit verzonden bericht.

The contents of this message are confidential and only intended for the eyes of the addressee(s). Others than the addressee(s) are not allowed to use this message, to make it public or to distribute or multiply this message in any way. [Redacted] cannot be held responsible for incomplete reception or delay of this transferred message.

De inhoud van dit bericht is vertrouwelijk en alleen bestemd voor de geadresseerde(n). Anderen dan de geadresseerde(n) mogen geen gebruik maken van dit bericht, het niet openbaar maken of op enige wijze verspreiden of vermenigvuldigen. [Redacted] kan niet aansprakelijk gesteld worden voor een incomplete aankomst of vertraging van dit verzonden bericht.

The contents of this message are confidential and only intended for the eyes of the addressee(s). Others than the addressee(s) are not allowed to use this message, to make it public or to distribute or multiply this message in any way. [Redacted] cannot be held responsible for incomplete reception or delay of this transferred message.

De inhoud van dit bericht is vertrouwelijk en alleen bestemd voor de geadresseerde(n). Anderen dan de geadresseerde(n) mogen geen gebruik maken van dit bericht, het niet openbaar maken of op enige wijze verspreiden of vermenigvuldigen. [Redacted] kan niet aansprakelijk gesteld worden voor een incomplete aankomst of vertraging van dit verzonden bericht.

The contents of this message are confidential and only intended for the eyes of the addressee(s). Others than the addressee(s) are not allowed to use this message, to make it public or to distribute or multiply this

message in any way. [REDACTED] cannot be held responsible for incomplete reception or delay of this transferred message.



Centrale Commissie Dierproeven

> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag



Centrale Commissie Dierproeven

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.centralecommissiedierproeven.nl

T 0900-2800028 (10 ct /min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer

2015168

Bijlagen
1

Datum 2 september 2015
Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte

Op 8 juli 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project 'Verbetering van de overleving van geëncapsuleerde eilandjes van Langerhans ten behoeve van behandeling van Diabetes' met aanvraagnummer 2015168 en bestaande uit 5 dierproeven. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag gedeeltelijk goed op grond van artikel 10a van de Wet op de dierproeven (hierna de wet). Hierbij gelden de voorwaarden zoals genoemd in de vergunning. U kunt met uw project 'Verbetering van de overleving van geëncapsuleerde eilandjes van Langerhans ten behoeve van behandeling van Diabetes' starten, maar alleen met de dierproeven 1 t/m 3. De vergunning wordt afgegeven van 2 september 2015 tot en met 30 juni 2020. De looptijd van de vergunning wijkt af van uw aanvraag omdat de startdatum op uw aanvraag in het verleden ligt.

Wij zijn van mening dat de dierproeven 4 en 5 ('Kunnen stamcellen in kapsels verder rijpen om insuline producerende cellen te worden en kunnen ze daarna de diabetische staat in vivo positief beïnvloeden' en 'Kunnen foetale eilandjes afkomstig van slachtvarkens in kapsels rijpen tot functionele eilandjes van Langerhans en kunnen ze daarna de diabetische staat positief beïnvloeden') niet samenhangen met de andere dierproeven, maar een aparte doelstelling dienen. Een aanvraag mag slechts een doelstelling dienen. De in uw aanvraag beschreven dierproeven 1 t/m 3 richten zich op het verbeteren van de extracellulaire matrix moleculen en de overleving van de geëncapsuleerde eilandjes. De dierproeven 4 en 5 beschrijven onderzoek gedaan aan stamcellen. Wij zien de twee onderzoekslijnen als twee aparte onderzoeksprojecten. Daarom keuren we uw dierproeven 1 t/m 3 goed, maar de dierproeven 4 en 5 moeten als een aparte aanvraag worden ingediend. U mag onder deze vergunning alleen de dierproeven 1 t/m 3 uitvoeren.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de dierexperimentencommissie gevoegd. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, lid 3 van de wet. Wij kunnen ons gedeeltelijk vinden in de inhoud van het advies van de dierexperimentencommissie. Wij nemen dit advies van de commissie gedeeltelijk over, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering.

Dit advies en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet zijn de grondslag van dit besluit.

Bezwaar

Als u het niet eens bent met deze beslissing, kunt u binnen zes weken na verzending van deze brief schriftelijk een bezwaarschrift indienen.

Een bezwaarschrift kunt u sturen naar Centrale Commissie Dierproeven, afdeling Juridische Zaken, postbus 20401, 2500 EK Den Haag.

Bij het indienen van een bezwaarschrift vragen we u in ieder geval de datum van de beslissing waartegen u bezwaar maakt en het aanvraagnummer te vermelden. U vindt deze nummers in de rechter kantlijn in deze brief.

Bezwaar schorst niet de werking van het besluit waar u het niet mee eens bent. Dat betekent dat dat besluit wel in werking treedt en geldig is. U kunt tijdens deze procedure een voorlopige voorziening vragen bij de Voorzieningenrechter van de rechtbank in de woonplaats van de aanvrager. U moet dan wel kunnen aantonen dat er sprake is van een spoedeisend belang.

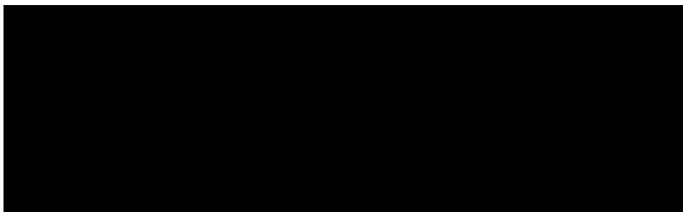
Voor de behandeling van een voorlopige voorziening is griffierecht verschuldigd. Op <http://www.rechtspraak.nl/Organisatie/Rechtbanken/Pages/default.aspx> kunt u zien onder welke rechtbank de vestigingsplaats van de aanvrager valt.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.zbo-ccd.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:



ir. G. de Peuter
Algemeen Secretaris

Dit besluit is genomen met inachtneming van het Besluit mandaat, volmacht en machtiging van de Centrale Commissie Dierproeven CCD 2014 zoals de Centrale Commissie Dierproeven heeft vastgesteld op 19 december 2014, ref 2014-04 en is gepubliceerd in de Staatscourant van 2 januari 2015, Nr. 163.

Bijlagen

- Vergunning
 - Hiervan deeluitmakend: - DEC-advies
 - Weergave wet en regelgeving



Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam: [REDACTED]

Adres: [REDACTED]

Postcode en woonplaats: [REDACTED]

Deelnemersnummer: [REDACTED]

deze projectvergunning voor het tijdvak 2 september 2015 tot en met 30 juni 2020, voor het project 'Verbetering van de overleving van geëncapsuleerde eilandjes van Langerhans ten behoeve van behandeling van Diabetes' met aanvraagnummer [REDACTED] 2015168, volgens advies van Dierexperimentencommissie [REDACTED]

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is hoogleraar.

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

1. een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen bij brief op 8 juli 2015;
2. de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a. Projectvoorstel, zoals ontvangen bij digitale indiening op 9 juli 2015;
 - b. Niet-Technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen bij digitale indiening op 9 juli 2015 en aangepast op 2 september 2015;
 - c. Advies van dierexperimentencommissie [REDACTED] d.d. 3 juli 2015 en ontvangen op 9 juli 2015;
 - d. De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 28 juli 2015.

Dierproeven

Naam dierproef	Diersoort	Aantal dieren voor het vergunde tijdvak	Ernst
Welke extracellulaire matrix moleculen dragen bij aan een verbeterde overleving van de eilandjes van Langerhans	Muizen (<i>Mus musculus</i>)	864	Matig en terminaal
Kan door een tijdelijke onderdrukking van de ontstekingsreactie de overleving van geëncapsuleerde eilandjes verder verlengd worden	Muizen (<i>Mus musculus</i>)	820	Matig en terminaal
Welke polymeren die op grond van uitgebreid in vitro onderzoek zijn geselecteerd kunnen in vivo voorkomen dat op of in de omgeving van de geëncapsuleerde eilandjes een immuunrespons ontstaat die de overleving van de eilandjes negatief beïnvloedt	Muizen (<i>Mus musculus</i>)	828	Matig en terminaal

Voorwaarde:

Op grond van artikel 10a1 lid 2 Wet zijn aan een projectvergunning voorwaarden te stellen:

Datum

2 september 2015

Onze referentie

Aanvraagnummer

[REDACTED] 2015168

In Artikel 10, eerste lid, onder a, Wet op de dierproeven, wordt bepaald dat het verboden is een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is. Nieuwe onderzoeken naar alternatieven kunnen tot gevolg hebben dat inzichten en/of omstandigheden van het aangevraagde project in de vergunningsperiode wijzigen, gedurende de looptijd van deze vergunning. Indien bovenstaande zich voordoet dient aanvrager dit in overleg met de IvD te melden bij de CCD. De CCD kan in een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarden wijzigen of intrekken.

Weergave wet- en regelgeving

Dit project en wijzigingen

Volgens artikel 10c van de Wet op de dierproeven (hierna de wet) is het verboden om andere dierproeven uit te voeren dan waar de vergunning voor is verleend. De dierproeven mogen slechts worden verricht in het kader van een project, volgens artikel 10g. Uit artikel 10b volgt dat de dierproeven zijn ingedeeld in de categorieën terminaal, licht, matig of ernstig. Als er wijzigingen in een dierproef plaatsvinden, moeten deze gemeld worden aan de Centrale Commissie Dierproeven. Hebben de wijzigingen negatieve gevolgen voor het dierenwelzijn, dan moet volgens artikel 10a5 de wijziging eerst voorgelegd worden en mag deze pas doorgevoerd worden na goedkeuren door de Centrale Commissie Dierproeven.

Artikel 10b schrijft voor dat het verboden is een dierproef te verrichten die leidt tot ernstige mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, tenzij hiervoor door de Minister van Economische Zaken een ontheffing is verleend.

Verzorging

De fokker, leverancier en gebruiker moeten volgens artikel 13f van de wet over voldoende personeel beschikken en ervoor zorgen dat de dieren behoorlijk worden verzorgd, behandeld en gehuisvest. Er moeten ook personen zijn die toezicht houden op het welzijn en de verzorging van de dieren in de inrichting, personeel dat met de dieren omgaat moet toegang hebben tot informatie over de in de inrichting gehuisveste soorten en personeel moet voldoende geschoold en bekwaam zijn. Ook moeten er personen zijn die een eind kunnen maken aan onnodige pijn, lijden, angst of blijvende schade die tijdens een dierproef bij een dier wordt veroorzaakt. Daarnaast zijn er personen die zorgen dat een project volgens deze vergunning wordt uitgevoerd en als dat niet mogelijk is zorgen dat er passende maatregelen worden getroffen.

In artikel 9 staat dat de persoon die het project en de dierproef opzet deskundig en bekwaam moet zijn. In artikel 8 van het Dierproevenbesluit 2014 staat dat personen die dierproeven verrichten, de dieren verzorgen of de dieren doden, hiervoor een opleiding moeten hebben afgerond.

Voordat een dierproef die onderdeel uitmaakt van dit project start, moet volgens artikel 10a3 van de wet de uitvoering afgestemd worden met de instantie voor dierenwelzijn.

Pijnbestrijding en verdoving

In artikel 13 van de wet staat dat een dierproef onder algehele of plaatselijke verdoving wordt uitgevoerd tenzij dat niet mogelijk is, dan wel bij het verrichten van een dierproef worden pijnstillers toegediend of andere goede methoden gebruikt die de pijn, het lijden, de angst of de blijvende schade bij het dier tot een minimum beperken. Een dierproef die bij het dier gepaard gaat met zwaar letsel dat hevige pijn kan veroorzaken, wordt niet zonder verdoving uitgevoerd. Hierbij wordt afgewogen of het toedienen van verdoving voor het dier traumatischer is dan de dierproef zelf en het toedienen van verdoving onvermijdelijk is met het doel van de dierproef. Bij een dier wordt geen stof toegediend waardoor het dier niet meer of slechts in verminderde mate in staat is pijn te tonen, wanneer het dier niet tegelijkertijd voldoende verdoving of pijnstilling krijgt toegediend, tenzij wetenschappelijk gemotiveerd. Dieren die pijn kunnen lijden als de verdoving eenmaal is uitgewerkt, moeten preventief en postoperatief behandeld worden met pijnstillers of andere geschikte pijnbestrijdingsmethoden, mits die verenigbaar zijn met het doel van de dierproef. Zodra het doel van de dierproef is bereikt, moeten passende maatregelen worden genomen om het lijden van het dier tot een minimum te beperken.

Einde van een dierproef

Artikel 13a van de wet bepaalt dat een dierproef is afgelopen wanneer voor die dierproef geen verdere waarnemingen hoeven te worden verricht of, voor wat betreft nieuwe genetisch gemodificeerde dierenlijnen, wanneer bij de nakomelingen niet evenveel of meer, pijn, lijden, angst, of blijvende schade wordt waargenomen of verwacht dan bij het inbrengen van een naald. Er wordt dan door een dierenarts of een andere ter zake deskundige beslist of het dier in leven zal worden gehouden. Een dier wordt gedood als aannemelijk is dat het een matige of ernstige vorm van pijn, lijden, angst of blijvende schade zal blijven

Datum

2 september 2015

Onze referentie

Aanvraagnummer

[REDACTED] 2015168

ondervinden. Als een dier in leven wordt gehouden, krijgt het de verzorging en huisvesting die past bij zijn gezondheidstoestand.

Volgens artikel 13b moet de dood als eindpunt van een dierproef zoveel mogelijk worden vermeden en vervangen door in een vroege fase vaststelbare, humane eindpunten. Als de dood als eindpunt onvermijdelijk is, moeten er zo weinig mogelijk dieren sterven en het lijden zo veel mogelijk beperkt blijven.

Uit artikel 13c volgt dat het doden van dieren door een deskundig persoon moet worden gedaan, wat zo min mogelijk pijn, lijden en angst met zich meebrengt. De methode om te doden is vastgesteld in de Europese richtlijn artikel 6.

In artikel 13d is vastgesteld dat proefdieren geadopteerd kunnen worden, teruggeplaatst in hun habitat of in een geschikt dierhouderijsysteem, als de gezondheidstoestand van het dier het toelaat, er geen gevaar is voor volksgezondheid, diergezondheid of milieu en er passende maatregelen zijn genomen om het welzijn van het dier te waarborgen.

Van: Info-zbo
Verzonden: woensdag 2 september 2015 16:20
Aan: [REDACTED]
CC: [REDACTED]
Onderwerp: Besluit op aanvraag [REDACTED] 2015168
Bijlagen: AVD2015168_DEC advies.pdf; Beschikking [REDACTED] 2015168 ondertekend.pdf; Vergunning [REDACTED] 2015168.pdf

Geachte [REDACTED]

Op 8 juli 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project 'Verbetering van de overleving van geëncapsuleerde eilandjes van Langerhans ten behoeve van behandeling van Diabetes' met aanvraagnummer [REDACTED] 2015168. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Zie bijgaande brief, die ook nog per post naar u toegezonden is.

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag
.....

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl

Let op: vanaf nu heeft de CCD een nieuw e-mailadres info@zbo-ccd.nl. Heeft u ons oude e-mail adres in uw adressenboek, dan vragen we u om dat aan te passen.

[Redacted]

Van: Info-zbo
Verzonden: woensdag 9 september 2015 10:39
Aan: [Redacted]
Onderwerp: Terugkoppeling besluit aanvraag [Redacted] 2015168

Beste [Redacted],

Op 3 juli 2015 heeft [Redacted] advies uitgebracht aan de CCD betreffend het project 'Verbetering van de overleving van geëncapsuleerde eilandjes van Langerhans ten behoeve van behandeling van Diabetes', met aanvraagnummer [Redacted] 2015168, uw interne kenmerk: [Redacted]. Wij danken u voor uw advies, en koppelen graag het oordeel van de CCD over deze aanvraag aan u terug.

De CCD heeft de aanvraag beoordeeld en gedeeltelijk goedgekeurd.

De CCD is van mening dat de dierproeven 4 en 5 ('Kunnen stamcellen in kapsels verder rijpen om insuline producerende cellen te worden en kunnen ze daarna de diabetische staat in vivo positief beïnvloeden' en 'Kunnen foetale eilandjes afkomstig van slachtvarkens in kapsels rijpen tot functionele eilandjes van Langerhans en kunnen ze daarna de diabetische staat positief beïnvloeden') niet samenhangen met de andere dierproeven, maar een aparte doelstelling dienen. Een aanvraag mag slecht een doelstelling dienen. De in deze aanvraag beschreven dierproeven 1 t/m 3 richten zich op het verbeteren van de extracellulaire matrix moleculen en de overleving van de geëncapsuleerde eilandjes. De dierproeven 4 en 5 beschrijven onderzoek gedaan aan stamcellen. De CCD ziet de twee onderzoeklijnen als twee aparte onderzoeksprojecten. Daarom keuren ze de dierproeven 1 t/m 3 goed, maar de dierproeven 4 en 5 moeten als een aparte aanvraag worden ingediend. De aanvrager mag onder deze vergunning alleen de dierproeven 1 t/m 3 uitvoeren.

De aanvrager mag met het project 'Verbetering van de overleving van geëncapsuleerde eilandjes van Langerhans ten behoeve van behandeling van Diabetes' starten, maar alleen met de dierproeven 1 t/m 3. De vergunning wordt afgegeven van 2 september 2015 tot en met 30 juni 2020.

We hopen u op deze wijze voldoende geïnformeerd te hebben.

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag

.....
T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl

Let op: vanaf nu heeft de CCD een nieuw e-mailadres info@zbo-ccd.nl. Heeft u ons oude e-mail adres in uw adressenboek, dan vragen we u om dat aan te passen.