



31 MAART 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?
Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.

☒ Ja > Vul uw deelnemernummer in 10500
☐ Nee > U kunt geen aanvraag doen

- 1.2 Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.

Naam instelling of organisatie	Rijksuniversiteit Groningen
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[Redacted]

KvK-nummer	1 1 7 9 0 3 7
------------	---------------

- 1.3 Vul de gegevens van het postadres in.
Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.

Straat en huisnummer	A. Deusinglaan 1, [Redacted]
Postbus	[Redacted]
Postcode en plaats	9713AV GRONINGEN
IBAN	[Redacted]
Tenaamstelling van het rekeningnummer	Rijksuniversiteit Groningen

- 1.4 Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.

(Titel) Naam en voorletters	[Redacted]	☒ Dhr. ☐ Mw.
Functie	Onderzoeker/Universitair docent	
Afdeling	[Redacted]	
Telefoonnummer	[Redacted]	
E-mailadres	[Redacted]@umcg.nl	

- 1.5 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.

(Titel) Naam en voorletters	[Redacted]	☒ Dhr. ☐ Mw.
Functie	[Redacted]	
Afdeling	[Redacted]	
Telefoonnummer	0 5 0 [Redacted]	
E-mailadres	[Redacted]@umcg.nl	

- 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 | ☐ Dhr. ☐ Mw. |
| Functie | |
| Afdeling | |
| Telefoonnummer | |
| E-mailadres | |
- 1.7 Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?
- | | |
|--|---|
| ☒ Ja | > Stuur dan het ingevulde formulier <i>Melding Machtiging</i> 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 | 0 1 _ 0 5 _ 2 0 1 5 |
| Einddatum | 0 1 _ 0 5 _ 2 0 2 0 |
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- | |
|---|
| Genen and polymorphismen in cardiale remodelering en hartfalen ontwikkeling |
|---|
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- | |
|---|
| Rol van genen in hartfalen ontwikkeling |
|---|
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- | | |
|-------------|------------------------------|
| Naam DEC | DEC-RUG |
| Postadres | A. Deusinglaan 1, HPC: FA 29 |
| E-mailadres | secrdec.umcg@umcg.nl |

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het? ☒ Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 741,00 Lege
☐ Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.
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.
☐ Via een eenmalige incasso
☒ Na ontvangst van de factuur

5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
- Verplicht
- ☒ Projectvoorstel
- ☒ Niet-technische samenvatting
- Overige bijlagen, indien van toepassing
- ☐ Melding Machtiging
- ☒ Bijlagen beschrijving dierproeven, aantal: 5

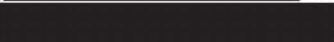
6 Ondertekening

- 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 1.6). De ondergetekende 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 GRONINGEN
 Datum 30-03-2015
 Handtekening 



Centrale Commissie Dierproeven

2

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. 10500
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in. Rijksuniversiteit Groningen
- 1.3 Vul de titel van het project in. De rol van genen en gen variaties in de ontwikkeling van hartfalen

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.

Dankzij cardiovasculair onderzoek zijn de diagnostische methoden en de behandelingsopties voor cardiovasculaire ziekten (CVDs) sterk verbeterd en is de mortaliteit van CVDs de laatste decennia continu afgenomen. CVDs zijn zelfs niet langer de voornaamste doodsoorzaak bij mannen in Nederland (cijfers hartstichting). Als we de verhoogde prevalentie van risicofactoren voor CVDs, zoals obesitas en diabetes, en de verouderende populatie in ogenschouw nemen is dit een opmerkelijke prestatie. Dit toont aan dat cardiovasculair onderzoek zich heeft uitbetaald voor een grote groep patiënten. Desalniettemin zijn de sterftcijfers nog steeds aanzienlijk en kan er nog veel verbeterd worden. Opvallend is vooral dat bij hartfalen het sterftcijfer nagenoeg constant is gebleven(1). Dit betekent niet dat er geen verbeteringen zijn geweest in de behandeling, maar dit is een paradoxaal gevolg van de betere behandeling van andere CVDs en de verouderende populatie. Hartfalen is namelijk het pathologische eindsyndroom van de meeste andere cardiovasculaire aandoeningen, zoals een hartinfarct, hoge bloeddruk, coronair lijden, klepijden en erfelijke genetische hartziekten (zgn. cardiomyopathieën). Bij hartfalen is het hart niet meer in staat om het lichaam op een adequate manier van bloed te voorzien. Dit heeft ernstige klachten tot gevolg en patiënten met hartfalen hebben nog steeds een slechte prognose, waarbij 50% van alle patiënten binnen 5 jaar na diagnose overlijden (2). Hartfalen is een syndroom met hoge prevalentie, tussen de 20% en 30% van de Nederlanders krijgt in zijn leven te maken met hartfalen.

Structurele en functionele veranderingen in het hart (zgn. cardiale remodelering) liggen ten grondslag liggen aan het ontwikkelen van hartfalen (4)(5). De belangrijkste remodeleringsprocessen zijn groei (hypertrofie) van hartspiercellen (cardiomyocyten) en verandering in de extracellulaire matrix zoals afzetting van bindweefsel (fibrose). Deze veranderingen zijn een aanpassing aan de veranderde condities en hebben initieel een compensatoir karakter, maar kunnen uiteindelijk leiden tot decompensatie met hartfalen als gevolg. Waarom de ene persoon wel hartfalen ontwikkelt en de ander niet, ondanks dezelfde risicofactoren, is niet duidelijk. Genetische factoren spelen hierbij klaarblijkelijk een belangrijke rol (3).

Zelfs bij bekende mono-genetische cardiomyopathieën zoals hypertrofische cardiomyopathie (HCM), dilated cardiomyopathie (DCM) en aritmogene rechter ventrikel cardiomyopathie (ARVC), is het vaak nog onduidelijk hoe het specifieke polymorfisme tot het ziektebeeld leidt. Vaak zijn er ook grote verschillen in de penetratie van het fenotype, waarbij sommige patiënten ernstig hartfalen ontwikkelen op jonge leeftijd, terwijl andere patiënten met hetzelfde polymorfisme slechts milde effecten krijgen. Daarnaast kan hetzelfde polymorfisme soms zelfs verschillende fenotypes laten zien, zoals bij sommige phospholamban (PLN) polymorphismen, waarbij ARVC of DCM kan optreden (7). Ook hier spelen additionele genetische predisposities een belangrijke rol.

Ondanks de verschillen in etiologie (myocard infarct, hoge bloeddruk, etc.) en de verschillende genetische predisposities worden alle hartfalen patiënten op dezelfde wijze behandeld. Hierbij bestaat de behandeling in bijna alle gevallen uit het voorschrijven van o.a. bètablokkers, Ace remmers of AngII-receptor remmers. Alhoewel deze therapie in veel gevallen de progressie van hartfalen kan afremmen is het niet in staat om het ziekteproces te stoppen. Daarnaast is het soms nog volstrekt onduidelijk of deze therapie voor sommige patiënten groepen (zoals bepaalde cardiomyopathieën) wel effectief is. Het is daarom van essentieel belang om de onderliggende genetische factoren die daarbij een rol spelen te onderzoeken en de moleculaire processen die door deze genetische

factoren worden beïnvloed op te helderen. Alleen dan kunnen we tot betere therapieën komen die patiënt specifiek zijn en die het ziekte proces hopelijk kunnen stoppen.

Ons onderzoek richt zich dan ook op het onderzoeken van de bijdrage van specifieke genen aan cardiale remodelerings processen, zoals hypertrophy en hart fibrotisering. Vanuit klinische studies [REDACTED] genome wide associatie studies (GWAS) [REDACTED] samenwerkingsverbanden en bioinformatica zijn en worden door ons genen geïdentificeerd die associaties laten zien met cardiovasculaire ziektes. Om deze associaties te bevestigen en de functie van het gen (coderen en niet-coderend) in cardiale remodelerings processen te begrijpen zal het noodzakelijk zijn om dier studies uit te voeren. Hierin kunnen namelijk de gen specifieke effecten op o.a. hypertrofie en fibrose worden onderzocht. Hierbij zal op zowel moleculair, cellulair en orgaan niveau de rol van het specifiek gen of polymorfisme onderzocht worden. Naast cellulaire studies zijn dier studies daarom van groot belang voor dit cardiologisch onderzoek. Alleen in een dier kunnen structurele orgaan veranderingen bestudeerd worden en kan de verandering in hartfunctie bepaald worden. Daarnaast zijn nierfunctie, hemodynamische parameters, neurohormonale invloeden en ontstekingsprocessen belangrijke factoren die tot cardiale remodelering aanzetten, en die niet goed buiten het lichaam nagebootst kunnen worden. Onze studies zullen resulteren in een beter fundamenteel begrip van de gen specifieke pathofysiologische mechanismen en kunnen leiden tot nieuwe, tot nu toe onbekende aangrijpingspunten voor farmacologische middelen. Gezien de aard van de ziekte en het grote aantal mensen die deze ziekte krijgt achten wij het verantwoord om deze ziekte in dieren te onderzoeken.

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?

Ons doel is om genetische factoren die mogelijk van invloed zijn op het ontwikkelen van hartfalen te bestuderen en de moleculaire mechanismen die daar bij betrokken zijn op te helderen.

Daarnaast willen we onderzoeken of medicamenteuze behandelingsstrategieën effect hebben op cardiale remodelering in specifieke genetische modellen.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] D.m.v. betere genetische methodes en bio informatica worden tevens steeds meer genen (coderend en niet coderend) en gen-polymorphismen ontdekt die kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van hartfalen en dit zal nieuwe targets voor onze studies opleveren.

Haalbaarheid:

Voor het ophelderen van specifieke moleculaire processen gebruiken we primaire cel cultures van cardiomyocyten of cardiale fibroblasten. Hierin kunnen we relatief eenvoudig genen silencen of tot overexpressie brengen en een groot aantal fenotypische en moleculaire processen ophelderen. Deze assays kunnen tevens gebruikt worden als een voorscreening voor het kiezen van toekomstige targets en daardoor een betere afweging kunnen maken van het te gebruiken proefdier. We hebben uitgebreide expertise in deze celmodellen.

Alhoewel we expertise hebben in het maken van genetische constructen, hebben we niet de expertise om zelf genetisch gemodificeerde proefdieren te maken. [REDACTED]

We hebben uitgebreide expertise in het onderzoeken van cardiovasculaire veranderingen in kleine proefdieren. [REDACTED]

Door dit onderzoek verwachten een bijdrage te kunnen leveren aan de opheldering van bepaalde vormen van cardiomyopathieën die lijden tot hartfalen en nieuwe genen te identificeren die kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van hartfalen. Dit kan leiden tot nieuwe inzichten in de moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan hartfalen ontwikkeling. We hopen hiermee ook een bijdragen aan betere diagnostische of behandelings methoden te kunnen leveren.

3.3 Belang

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

Cardiovasculaire ziekten komen nog steeds veel voor en zijn een belangrijke doodsoorzaak in de Westerse wereld. Dankzij wetenschappelijk onderzoek zijn belangrijke stappen gemaakt in de diagnose en behandeling van cardiovasculaire ziekten. Patiënten met hartfalen hebben echter nog steeds een zeer slechte prognose. Ca. 50% van alle patiënten overlijdt binnen 5 jaar na de eerste diagnose. Door de toenemende vergrijzing en een toename van de risicofactoren zoals obesitas en diabetes is de verwachting dat het aantal hartfalen patiënten eerder toeneemt dan afneemt. D.m.v. betere genetische methodes en bio informatica worden steeds meer genen (coderend en niet coderend) en gen-polymorphismen ontdekt die kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van hartfalen. Deze genetische (pre)disposities spelen een belangrijke rol waarom sommige mensen wel hartfalen ontwikkelen, maar anderen niet. Hieronder vallen ook patiënten met genetische cardiomyopathieën die leiden tot hartfalen. Onderzoek naar genen en polymorphismen die mogelijk bijdragen aan de ontwikkeling van hartfalen kan daarom leiden tot betere inzichten in de moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan hartfalen ontwikkeling. Dit kan leiden tot vroegtijdige detectie en de ontwikkeling van betere behandelingsmethoden voor patiënten met genetische predisposities voor hartfalen.

Het wetenschappelijke en maatschappelijke belang van het onderzoek is ook gedetailleerd getoetst door (veelal internationale) reviewers van aanvragen voor subsidie. Op dit moment zijn dat o.a. de volgende toegewezen subsidies:

1. VIDI [REDACTED]

[illegible]

3.4 Onderzoeksstrategie

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

A horizontal bar chart with 'Age' on the x-axis (0 to 100) and 'Gender' on the y-axis. The chart is divided into four main sections: 'Total' (top), 'Male' (middle), 'Female' (bottom), and 'Total' (bottom-most). Each section contains three bars representing different age groups: '18-29', '30-49', and '50+'. The bars are color-coded: blue for 'Total', green for 'Male', and red for 'Female'. The 'Total' section shows that approximately 95% of respondents believe the U.S. should take action, with a slight decrease for the 18-29 group. The 'Male' section shows a similar trend, with a slight decrease for the 18-29 group. The 'Female' section shows a similar trend, with a slight decrease for the 18-29 group.

Category	Age Group	Percentage
Total	18-29	95%
	30-49	95%
	50+	95%
Male	18-29	95%
	30-49	95%
	50+	95%
Female	18-29	95%
	30-49	95%
	50+	95%
Total	18-29	95%
	30-49	95%
	50+	95%

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

[illegible]

[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]

[illegible]

1. Authors/Task Force Members, McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip Gy, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitzer J, Seferovic J, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Document Reviewers, McDonagh T, Sechtem U, Bonet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Iung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;
2. Zannad F, Briancon S, Juilliere Y, Mertes PM, Villemot JP, Alla F, Virion JM. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL Study. *Epidemiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancee en Lorraine. J Am Coll Cardiol* 1999;33:734-742.
3. MacRae CA. The genetics of congestive heart failure. *Heart Fail Clin* 2010;6:223-230.
4. Hill JA, Olson EN. Cardiac plasticity. *N Engl J Med* 2008;358:1370-1380.
5. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:569-582.
6. [REDACTED]

[REDACTED]

12. Arking DE, Pulit SL, Crotti L, van der Harst P, Munroe PB, Koopmann TT, Sotoodehnia N, Rossin EJ, Morley M, Wang X, Johnson AD, Lundby A, Gudbjartsson DF, Noseworthy PA, Eijgelsheim M, Bradford Y, Tarasov KV, Dorr M, Muller-Nurasyid M, Lahtinen AM, Nolte IM, Smith AV, Bis JC, Isaacs A, Newhouse SJ, Evans DS, Post WS, Waggott D, Lyytikainen LP, Hicks AA, Eisele L, Ellinghaus D, Hayward C, Navarro P, Ulivi S, Tanaka T, Tester DJ, Chatel S, Gustafsson S, Kumari M, Morris RW, Naluai AT, Padmanabhan S, Kluttig A, Strohmer B, Panayiotou AG, Torres M, Knoflach M, Hubacek JA, Slowikowski K, Raychaudhuri S, Kumar RD, Harris TB, Launer LJ, Shuldiner AR, Alonso A, Bader JS, Ehret G, Huang H, Kao WH, Strait JB, Macfarlane PW, Brown M, Caulfield MJ, Samani NJ, Kronenberg F, Willeit J, CArE Consortium, COGENT Consortium, Smith JG, Greiser KH, Meyer Zu Schwabedissen H, Werdan K, Carella M, Zelante L, Heckbert SR, Psaty BM, Rotter JI, Kolcic I, Polasek O, Wright AF, Griffin M, Daly MJ, DCCT/EDIC, Arnar DO, Holm H, Thorsteinsdottir U, eMERGE Consortium, Denny JC, Roden DM, Zuvich RL, Emilsson V, Plump AS, Larson MG, O'Donnell CJ, Yin X, Bobbo M, D'Adamo AP, Iorio A, Sinagra G, Carracedo A, Cummings SR, Nalls MA, Jula A, Kontula KK, Marjamaa A, Oikarinen L, Perola M, Porthan K, Erbel R, Hoffmann P, Jockel KH, Kalsch H, Nothen MM, HRGEN Consortium, den Hoed M, Loos RJ, Thelle DS, Gieger C, Meitinger T, Perz S, Peters A, Prucha H, Sinner MF, Waldenberger M, de Boer RA, Franke L, van der Vleuten PA, Beckmann BM, Martens E, Bardai A, Hofman N, Wilde AA, Behr ER, Dalageorgou C, Giudicessi JR, Medeiros-Domingo A, Barc J, Kyndt F, Probst V, Ghidoni A, Insolia R, Hamilton RM, Scherer SW, Brandimarto J, Margulies K, Moravec CE, del Greco MF, Fuchsberger C, O'Connell JR, Lee WK, Watt GC, Campbell H, Wild SH, El Mokhtari NE, Frey N, Asselbergs FW, Mateo Leach I, Navis G, van den Berg MP, van Veldhuisen DJ, Kellis M, Krijthe BP, Franco OH, Hofman A, Kors JA, Uitterlinden AG, Witteman JC, Kedenko L, Lamina C, Oostra BA, Abecasis GR, Lakatta EG, Mulas A, Orru M, Schlessinger D, Uda M, Markus MR, Volker U, Snieder H, Spector TD, Arnlov J, Lind L, Sundstrom J, Syvanen AC, Kivimaki M, Kahonen M, Mononen N, Raitakari OT, Viikari JS, Adamkova V, Kiechl S, Brion M, Nicolaidis AN, Paulweber B, Haerting J, Dominiczak AF, Nyberg F, Whincup PH, Hingorani AD, Schott JJ, Bezzina CR, Ingelsson E, Ferrucci L, Gasparini P, Wilson JF, Rudan I, Franke A, Muhleisen TW, Pramstaller PP, Lehtimaki TJ, Paterson AD, Parsa A, Liu Y, van Duijn CM, Siscovick DS, Gudnason V, Jamshidi Y, Salomaa V, Felix SB, Sanna S, Ritchie MD, Stricker BH, Stefansson K, Boyer LA, Cappola TP, Olsen JV, Lage K, Schwartz PJ, Kaab S, Chakravarti A, Ackerman MJ, Pfeufer A, de Bakker PI, Newton-Cheh C. Genetic association study of QT interval highlights role for calcium signaling pathways in myocardial repolarization. Nat Genet 2014;46:826-836.

13. Sotoodehnia N, Isaacs A, de Bakker PI, Dorr M, Newton-Cheh C, Nolte IM, van der Harst P, Muller M, Eijgelsheim M, Alonso A, Hicks AA, Padmanabhan S, Hayward C, Smith AV, Polasek O, Giovannone S, Fu J, Magnani JW, Marcianti KD, Pfeufer A, Gharib SA, Teumer A, Li M, Bis JC, Rivadeneira F, Aspelund T, Kottgen A, Johnson T, Rice K, Sie MP, Wang YA, Klopp N, Fuchsberger C, Wild SH, Mateo Leach I, Estrada K, Volker U, Wright AF, Asselbergs FW, Qu J, Chakravarti A, Sinner MF, Kors JA, Petersmann A, Harris TB, Soliman EZ, Munroe PB, Psaty BM, Oostra BA, Cupples LA, Perz S, de Boer RA, Uitterlinden AG, Volzke H, Spector TD, Liu FY, Boerwinkle E, Dominiczak AF, Rotter JI, van Herpen G, Levy D, Wichmann HE, van Gilst WH, Witteman JC, Kroemer HK, Kao

14. [REDACTED]

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

Volgnummer	Type dierproef
1	Isolatie van primair cellen
2	Genetisch dier gemodificeerde dieren
3	Aorta constrictie
5	Ischemie/reperfusie
6	(Neuro)hormonale stimulatie
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.	10500				
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Rijksuniversiteit Groningen				
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	<table><tr><th>Volgnummer</th><th>Type dierproef</th></tr><tr><td>3.4.4.1.</td><td>Isolatie van primaire cellen</td></tr></table>	Volgnummer	Type dierproef	3.4.4.1.	Isolatie van primaire cellen
Volgnummer	Type dierproef					
3.4.4.1.	Isolatie van primaire cellen					

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.

Geïsoleerde primaire cellen uit het hart zijn een uitstekend model om verschillende moleculaire en cellulaire aspecten van hartziekten te onderzoeken. Terwijl er in de oncologie zeer veel cellijnen voor mechanistisch onderzoek beschikbaar zijn, is dit voor het hart helaas niet het geval. Daarnaast zijn cellijnen door hun proliferatieve karakter niet geschikt voor hypertrofie onderzoek.

Neonatale muizen en ratten (1-5 dagen) worden getermineerd via decapitatie, waarna het hart verwijderd wordt. Volwassen ratten en muizen worden getermineerd onder anesthesie waarbij het hart verwijderd wordt en de dieren verbloeden.

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

Het aantal benodigde dieren is afhankelijk van het aantal cellen dat nodig is voor bepaalde analyses. Dit hebben we in het verleden bepaald en hierop kunnen we het gebruik dus afstemmen.

B. De dieren

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

Muis en rat. Van commerciële leverancier of eigen fok.

Neonatale pups (800 dieren/jaar) en volwassen (80 dieren/jaar) dieren.

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.

Ja, de moederdieren kunnen worden gebruikt voor de isolatie van adulte fibroblasten of cardiomyocyten.

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: In de opstartfase van onderzoek gebruiken we cellijnen om experimenten en methodes op te zetten. We hebben een aantal (hart)spier cellijnen gebruikt [REDACTED] maar deze cellen missen de typische hartspiercel karakteristieken en deze cellen prolifereren in tegenstelling tot hartspiercellen. Deze cellen zijn daarom niet geschikt om hypertrofie of de mechanismen van hypertrofie in te onderzoeken.

Vermindering: We zijn reeds begonnen met het gebruik van cardiomyocyten die uit humane stamcellen worden gedifferentieerd. Dit is echter nog niet ver genoeg doorontwikkeld en deze cellen hebben nog een immatuur karakter. We verwachten wel dat dit het gebruik van rat en muis cardiomyocyten verder zal gaan verminderen.

Verfijning: Adulte dieren worden onder volledige anesthesie getermineerd. Bij pups worden de gedepiteerde hoofden direct in vloeibare stikstof gedaan om residuele hersenactiviteit direct te stoppen.

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.

Neonatale ratten (1-5 dagen) worden getermineerd via decapitatie. De hoofden worden in de vloeibare stikstof gedaan om overblijvende hersenactiviteit te elimineren. Volwassen ratten en muizen worden getermineerd onder anesthesie.

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.

We onderzoeken specifieke genen en mutaties, waarvan nog niet bekend is hoe deze bijdragen aan hartfalen. Dit is nagegaan d.m.v. literatuurstudies.

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.

I.v.m. mogelijke agressie worden moeder dieren single-caged gehuisvest. Hierdoor wordt voorkomen dat pups van de andere moederdieren worden opgegeten.

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 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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Alleen bij terminatie van adulte dieren wordt narcose gebruikt

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

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

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.

In zeldzame gevallen zien we baringsnood bij de moeder dieren.

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

Ca. 1-5%

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.

Terminaal

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.

Hart wordt gebruikt voor cel isolatie

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.	<table><tr><th>Volgnummer</th><th>Type dierproef</th></tr><tr><td>3.4.4.2</td><td>Genetisch gemodificeerde dieren</td></tr></table>	Volgnummer	Type dierproef	3.4.4.2	Genetisch gemodificeerde dieren
Volgnummer	Type dierproef					
3.4.4.2	Genetisch gemodificeerde dieren					

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.

Onderzoeken wat het effect is van een genetische modificatie (transgeen, knock-out, knock-in) van een bepaald gen op het basale fenotype.

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.

Voor basale fenotypering worden de genetisch gemodificeerde dieren en controle dieren gevolgd in de tijd, met tussendoor monitoring d.m.v. visuele inspectie en wegen. In het geval gebruik wordt gemaakt van inducible transgene dieren wordt het transgeen eerst geïnduceerd. Meestal gebeurt dit door middel van injectie van tamoxifen of doxycycline. Voor lijnen die nog niet "established" zijn volgens de richtlijnen van Directive 2010/63/EU, zal de genetische transmissie eerst over twee generaties bepaald worden en een initieel welzijnsrapport worden opgesteld. De fok van deze dieren zal onder dit dierexperiment vallen, totdat duidelijk is dat er geen noemenswaardig ongerief voor de dieren aanwezig is.

[Redacted text block]

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

Power calculaties zullen worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te berperken.

B. De dieren

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

Diersoorten: Genetische gemodificeerde muizen en ratten. Als controles worden, daar waar mogelijk, wildtype nakomelingen gebruikt.

Herkomst: Aankoop van commerciële leveranciers of andere instellingen, via samenwerkingsverbanden, dan wel eigen fok.

Aantallen een levensstadia:

[Redacted text]

[Redacted text] Is gemiddeld ca. 380 dieren/ jaar. Is gemiddeld ca. 300 dieren/ jaar. Voor 5 jaar is dit 1500 dieren.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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: Genetische modellen worden over het algemeen eerst in cellulaire modellen onderzocht om een indruk te krijgen over het moleculaire mechanisme, hierdoor kunnen we betere keuzes maken in de te kiezen modellen/meetmethoden en primaire uitkomsten.

Vermindering: Door niet invasieve metingen kunnen we beter de voortgang van het fenotype monitoren en hoeven er dus op minder tijdstippen dieren geofferd worden.

Verfijning: Door niet invasieve monitoring kan het ontwikkelende fenotype waarschijnlijk tijdig worden geïdentificeerd en kunnen dieren tijdig worden getermineerd. Klinische medicatie voor het cardiale fenotype kan eventueel gebruikt worden. Adequaat gebruik van anesthesie zal ongerief bij metingen verminderen.

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.

Goede monitoring bij de basale fenotypering zal helpen voorkomen dat het vooraf vastgestelde ongerief niveau wordt overschreden.

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.

Dit zijn specifieke modellen die niet eerder dan wel niet in deze vorm zijn onderzocht. Dit weten we aan de hand literatuurstudies en andere experts in het veld.

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 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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

We kunnen niet uitsluiten dat een genetische modificatie ontwikkelingsdefecten of andere afwijkingen zal geven. Daarnaast is er een te verwachten kans dat de genetische modificatie resulteert in hart remodelering in de tijd en eventueel hart falen.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

De genetische modificatie

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

Goede monitoring zorgt ervoor dat het vooraf bepaalde ongerief niveau niet zal worden overschreden.

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.

Bij ernstige ontwikkelings defecten of hartfalen ontwikkeling. Dieren met ernstig afwijkend gedrag (gewichtsverlies > 15%, opstaande vacht, lethargie, ernst, hijgen, locomotie) worden geëuthanaseerd.

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

Van de ca. 10 cardiale diermodellen/lijnen die we tot nu toe ontwikkelt hebben heeft slechts één lijn ernstig hartfalen ontwikkeld. Alle andere lijnen lieten geen noemenswaardig ongerief zien, of alleen na inductie van cardiale stress. De kans is dus relatief klein (ca. 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

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.

Voor onderzoek van organen

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.	Volgnummer	Type dierproef
		3.4.4.3	Aorta constrictie

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.

Een van de oorzaken van hartfalen is hypertensie en stimulatie van het renine angiotensine systeem (RAS) die o.a. resulteren in een verandering van de hemodynamische belasting leidend tot hypertrofie ontwikkeling. Een toename in de drukbelasting van het hart kunnen we nabootsen door de thoracale aorta te vernauwen, terwijl het renine het RAS geactiveerd kan worden door de abdominale aorta te vernauwen.

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.

TAC: Aan adequaat geanestheeserde en geintubeerde dieren wordt tijdens een chirurgische ingreep de thorax geopend en wordt er een constrictie gemaakt met hecht draad van de transverse aorta, tussen de carotiden. Het bijkomen uit narcose en de pijn aan de wond geeft matig ongerief, het ongerief wordt beperkt door gebruik van pijnstilling.

AC: Aan adequaat geanestheeserde dieren wordt tijdens een chirurgische ingreep het abdomen geopend en wordt er een constrictie gemaakt van de abdominale aorta (suprarenal). Het bijkomen uit narcose en de pijn aan de wond geeft matig ongerief, het ongerief wordt beperkt door gebruik van pijnstilling.

Uitvalspercentage bij deze operaties door technisch falen is hooguit 10%

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Voor de meeste primaire uitkomstmaten hebben we een standaard deviatie en kunnen we een te verwachten effect grootte voorspellen. Door middel van powercalculaties kunnen daarmee het aantal dieren beperkt.

B. De dieren

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

Diersoorten: Ratten en muizen, zowel wildtype en genetische gemodificeerde dieren. Als controles worden, daar waar mogelijk, wildtype nakomelingen gebruikt.

Herkomst: Aankoop van commerciële leveranciers of andere instellingen, via samenwerkingsverbanden, dan wel eigen fok.

Aantallen en levensstatia: Volwassen dieren.

Is gemiddeld ca. 280 dieren/ jaar. Voor 5 jaar gaat het dan om 1400 dieren.

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: In cellen wordt voorwerk verricht voor een dierproef wordt gedaan.

Vermindering: Zo min mogelijk dieren worden gebruikt dmv powercalculatie en door het meenemen van ervaringen uit eerdere experimenten.

Verfijning: pijnstilling wordt gegeven tijdens en na de operatie en dieren worden goed gevolgd gedurende het experiment. Extra zorg wordt besteed gedurende de eerste dagen na operatie. Waar nodig krijgen de dieren suikerwater en vloeibaar voer en worden ze in een warme omgeving (26°C) geplaatst.

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.

Pijnstilling wordt gegeven tijdens en na de operatie.

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.

Dit zijn specifieke modellen die niet eerder dan wel niet in deze vorm zijn onderzocht. Dit weten we aan de hand Literatuurstudies en experts uit het veld.

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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Ongerief wordt veroorzaakt door wondpijn, het bijkomen uit de narcose en de mogelijke ontwikkeling van hartfalen. In de tijd ontwikkelen deze dieren hypertrofie en hartfalen, er wordt op gelet dat het vooraf vastgestelde ongerief niet wordt overschreden dmv adequate monitoring van de dieren

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

De drukbelasting op de linker ventricel en activatie van het RAS systeem. De genetische modificatie zou dit eventueel kunnen verergeren of verminderen

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

Pijnstilling wordt gegeven om de wondpijn te verminderen.

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.

Bij hartfalen. Dieren met ernstig afwijkend gedrag (gewichtsverlies > 15%, opstaande vacht, lethargie, ernstige wondproblemen (indien van toepassing), hijgen, locomotie) worden geëuthanaseerd.

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

Dit is erg afhankelijk van het genetisch model en de achtergrond, maar schatten dat ca. 5-10% van de dieren hartfalen kan ontwikkelen.

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

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.

Voor onderzoek van organen

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-cdd.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.	<table><tr><th>Volgnummer</th><th>Type dierproef</th></tr><tr><td>3.4.4.4</td><td>Ischemie/reperfusie</td></tr></table>	Volgnummer	Type dierproef	3.4.4.4	Ischemie/reperfusie
Volgnummer	Type dierproef					
3.4.4.4	Ischemie/reperfusie					

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.

Een van de oorzaken van hartfalen is cardiale remodeling als gevolg van een hartinfarct. De ischemische periode kan hierbij permanent zijn of tijdelijk zoals het geval is bij dotteren, waarbij het vat van de patient weer wordt opengemaakt. Ischemie is dus een belangrijke reden van hartfalen ontwikkeling en het is belangrijk om de genetische factoren die hierbij betrokken zijn in deze setting te onderzoeken.

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.

Tijdens een chirurgische ingreep wordt een de linker kransslagader geligeerd met een hechting. Dit geeft een verandering van kleur van het infarctgebied (het gebied 'at risk'). Deze hechting blijft permanent aanwezig of wordt na een vooraf vastgestelde tijd (meestal tussen de 30-60 minuten) weer verwijderd. Technisch falen hierbij ligt tussen de 10-30%. Het bijkomen uit narcose en de pijn aan de wond en de ontwikkeling van een verminderde hartfunctie geeft matig ongerief, het ongerief wordt beperkt door gebruik van pijnstilling.

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

Voor de meeste primaire uitkomstmaten hebben we een standaard deviatie en kunnen we een te verwachten effectgrootte voorspellen. Door middel van powercalculaties kunnen daarmee het aantal dieren beperkt.

B. De dieren

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

Diersoorten: Ratten en muizen, zowel wildtype en genetische gemodificeerde dieren. Als controles worden, daar waar mogelijk, wildtype nakomelingen gebruikt.

Herkomst: Aankoop van commerciële leveranciers of andere instellingen, via samenwerkingsverbanden, dan wel eigen fok.

Aantallen en levensstadia: Volwassen dieren.

Is gemiddeld ca. 280 dieren/ jaar. Voor 5 jaar gaat het dan om 1400 dieren.

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: In cellen wordt voorwerk verricht voordat een dierproef wordt opgezet.

Vermindering: Zo min mogelijk dieren worden gebruikt dmv powercalculatie en door het meenemen van ervaringen uit eerdere experimenten.

Verfijning: pijnstilling wordt gegeven tijdens en na de operatie en dieren worden goed gevolgd gedurende het experiment. Extra zorg wordt besteed gedurende de eerste dagen na operatie. Waar nodig krijgen de dieren suikerwater en vloeibaar voer en worden ze in een warme omgeving (26°C) geplaatst.

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.

Pijnstilling wordt gegeven tijdens en na de operatie.

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.

Dit zijn specifieke modellen die niet eerder dan wel niet in deze vorm zijn onderzocht. Dit weten we aan de hand Literatuurstudies en experts uit het veld.

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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Ongerief wordt veroorzaakt door wondpijn, het bijkomen uit de narcose en de ontwikkeling van hartfalen. In de tijd ontwikkelen deze dieren hypertrofie en hartfalen, er wordt op gelet dat het vooraf vastgestelde ongerief niet wordt overschreden dmv adequate monitoring van de dieren

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Het infarct en mogelijk. De genetische modificatie zou dit eventueel kunnen verergeren of verminderen

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

Pijnstilling wordt gegeven om de wondpijn te verminderen

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.
Bij ernstig hartfalen. Dieren met ernstig afwijkend gedrag (gewichtsverlies > 15%, opstaande vacht, lethargie, ernstige wondproblemen (indien van toepassing), hijgen, locomotie) worden geëuthanaseerd.
Welk percentage van de dieren loopt kans deze criteria te halen?
Dit is erg afhankelijk van het genetisch model, de achtergrond en de tijdsduur, maar schatten dat ca. 5-20% van de dieren ernstig hartfalen kan ontwikkelen bij permanente ligatie, bij temporele ligatie is dit veel lager ca. 5%.
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.
ernstig

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.
Voor onderzoek van organen
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.	<table><tr><th>Volgnummer</th><th>Type dierproef</th></tr><tr><td>3.4.4.5</td><td>(Neuro)hormonaal model</td></tr></table>	Volgnummer	Type dierproef	3.4.4.5	(Neuro)hormonaal model
Volgnummer	Type dierproef					
3.4.4.5	(Neuro)hormonaal model					

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.

(Neuro)hormonale activatie speelt een belangrijke rol bij de ontwikkeling van hartfalen. Hartfalen patiënten worden dan ook bijna altijd behandeld met (neuro)hormonale remmers, zoals beta-blokkers. (Neuro)hormonale stimulatie kan ook in dieren worden nagebootst d.m.v. implantatie van osmotische minipompjes met (neuro)hormonale stoffen (bijv. isoproterenol of angiotensin). De relatie van bepaalde genetische factoren met (neuro)hormonale inductie van hartfalen kan dus in dit soort modellen onderzocht 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.

Aan adequaat geanestheeserde dieren wordt tijdens een chirurgische ingreep een osmotische minipomp (o.a. Alzet) in een subcutane pocket in de flank van het dier geïmplant. Deze pomp kan (neuro)hormonale stoffen bevatten, zoals angiotensine II, isoproterenol en/of phenylephrine, die langzaam zullen vrij komen. Dit zijn algemene technieken in het veld waar wij al jaren ervaring mee hebben. Het bijkomen uit narcose en de pijn aan de wond geeft matig ongerief, het ongerief wordt beperkt door gebruik van pijnstilling. Voorkortdurende experimenten (ca. een week) kunnen ook dagelijkse IP injecties worden gegeven.

[Redacted text block]

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

Voor de meeste primaire uitkomstmaten hebben we een standaard deviatie en kunnen we een te verwachten effect grootte voorspellen. Door middel van powercalculaties kunnen daarmee het aantal dieren beperkt.

B. De dieren

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

Diersoorten: Ratten en muizen, zowel wildtype en genetische gemodificeerde dieren. Als controles worden, daar waar mogelijk, wildtype nakomelingen gebruikt.

Herkomst: Aankoop van commerciële leveranciers of andere instellingen, via samenwerkingsverbanden, dan wel eigen fok.

Aantallen en levensstatia: Volwassen dieren. Per jaar verwachten we bij drie genetische modellen een neurohormonaal experiment uit te voeren en eventueel ca. 40 extra dieren voor testen medicinale behandeling. Is gemiddeld ca. 280 dieren/ jaar. Voor 5 jaar gaat het dan om 1400 dieren.

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: In cellen wordt voorwerk verricht voor een dierproef wordt gedaan.

Vermindering: Zo min mogelijk dieren worden gebruikt dmv powercalculatie en door het meenemen van ervaringen uit eerdere experimenten.

Verfijning: pijnstilling wordt gegeven tijdens en na de operatie en dieren worden goed gevolgd gedurende het experiment. Extra zorg wordt besteed gedurende de eerste dagen na operatie. Waar nodig krijgen de dieren suikerwater en vloeibaar voer en worden ze in een warme omgeving (26°C) geplaatst.

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.

Pijnstilling wordt gegeven tijdens en na de operatie.

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.

Dit zijn specifieke genetische modellen die niet eerder dan wel niet in deze vorm zijn onderzocht. Dit weten we aan de hand Literatuurstudies en experts uit het veld.

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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Ongerief wordt veroorzaakt door wondpijn, het bijkomen uit de narcose en de mogelijke ontwikkeling van hartfalen. In de tijd ontwikkelen deze dieren hypertrofie en hartfalen, er wordt op gelet dat het vooraf vastgestelde ongerief niet wordt overschreden dmv adequate monitoring van de dieren

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Neurohormonale activatie. De genetische modificatie zou dit eventueel kunnen verergeren of verminderen

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

Pijnstilling wordt gegeven om de wondpijn te verminderen

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.

Bij ernstige hartfalen.

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

Dit is erg afhankelijk van het genetisch model, maar schatten dat ca. 5-10 % van de dieren ernstig hartfalen kan ontwikkelen

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

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.

Voor onderzoek van organen

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



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Rijksuniversiteit Groningen

A Deusinglaan 1
HPC FA 29
9713 AV Groningen
Nederland

**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.zbo-ccd.nl

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

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD10500201583

Uw referentie

Datum 21 April 2015
Betreft Aanvulling Aanvraag projectvergunning dierproeven

Bijlagen

1

Geachte heer,

Op 27 maart 2015 hebben wij de wijziging op uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project: "Genen en polymorphismen in cardiale remodellering en hartfalen ontwikkeling" met aanvraagnummer AVD10500201583. 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:

In de beschrijving dierproeven: bijlage 3.4.4.2 t/m 3.4.4.5 zijn er een aantal onduidelijkheden en inconsequenties voor wat betreft de aantallen dieren, zowel het aantal dieren per groep als het aantal lijnen dat u verwacht te karakteriseren als het aantal dieren dat u nodig denkt te hebben op jaarbasis. Het is daarnaast niet duidelijk wat de onderlinge relatie tussen de verschillende dierproeven is en wat de beslismomenten/ mijlpalen zijn. Hieronder zijn de vragen in meer detail toelicht:

Kunt u de bijlage beschrijving dierproeven 3.4.4.2 (blz 3 van 6) nader toelichten? Uw beschrijving van het aantal lijnen per jaar en het aantal dieren per groep is niet eenduidig.

Kunt u nader toelichten hoe u tot het aantal dieren van 100 per lijn komt voor de fok en initiële welzijnsevaluatie, met inachtneming van de richtlijnen in Directive 2010/63/EU corrigendum 24 Januari 2013?

U beschrijft dat u over een periode van 5 jaar 15 genetische modificaties x 2 lijnen per modificatie karakteriseert, kunt u nader toelichten hoeveel van deze 30 lijnen u voor uw project verwacht te gaan inzetten en welke criteria u hiervoor gebruikt? U beschrijft het vervolgen van een fenotype over de tijd (maximaal 2 jaar), kunt u beschrijven hoe deze basale fenotypering zich verhoudt tot het inzetten van de dierproeven die u in bijlage 3.4.4.3 t/m 5 beschrijft? Gaat u pas nadat de basale fenotypering is afgerond over tot het inzetten van de andere dierproeven? En

welke criteria gebruikt u als u voor het afronden van de fenotypering deze lijnen inzet in de beschreven dierproeven.

In bijlage 3.4.4.3 t/m 5 beschrijft u drie verschillende dierproeven. Hoe is de relatie tussen deze verschillende dierproeven en wat zijn de criteria op basis waarvan u beslist welke dierproef u voor welk fenotype inzet?

In bijlage 3.4.4.5 beschrijft u het gebruik van osmotische pompjes. Voor deze pompjes, afhankelijk van het gebruikte type, geldt een gebruikperiode. Verwacht u dat u mogelijk een dier voor een tweede keer moet opereren om het pompje te verwijderen? En verwacht u extra ongerief als gevolg hiervan?

Wij vragen u deze vragen nader toe te lichten.

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.

Wanneer een beslissing

Zodra wij de aanvullende informatie hebben ontvangen nemen wij uw aanvraag verder in behandeling. Zodra de leges zijn ontvangen, krijgt u binnen veertig werkdagen een beslissing op uw aanvraag. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.zbo-cdd.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.

Bijlage:

- formulier Melding Bijlagen via de post

Datum

21 April 2015

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD10500201583



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.
- | | |
|--------------------------|--|
| ☐ | |
| ☐ | |
| ☐ | |

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

Universitair Medisch Centrum Groningen

06 MEI 2015

Hoofd [REDACTED]

Hoofd [REDACTED]

Aan
Centrale Commissie
Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag

UMCG, [REDACTED]
Antonius Deusinglaan 1
9713 AV Groningen

Telefoon [REDACTED]

Datum 1 mei 2015

Onderwerp Antwoorden op aanvullende vragen project vergunning dierproeven met
aanvraagnummer AVD10500201583

Geachte Centrale Commissie Dierproeven,

Hartelijk dank voor het aandachtig bestuderen van onze proefdieraanvraag met referentie nummer AVD10500201583. Naar aanleiding van deze aanvraag had U nog een aantal vragen, waarvoor nadere uitleg nodig was. Deze vragen heb ik in bijlage 1 zo zorgvuldig mogelijk proberen te beantwoorden. Hiervoor heb ik ook nog een aantal figuren bijgevoegd voor verdere illustratie (bijlage 2 en 3). Ik ga ervan uit dat deze antwoorden toereikend zijn en hoop dat de aanvraag nu positief beoordeeld kan worden.

Betreffende uw tweede vraag, over Directive2010/63/EU corrigendum 24 Januari 2013, zou ik graag nog een extra opmerking willen plaatsen. Naar mijn mening zou het goed zijn als de CCD een bepaald dieraantal hanteert aan de hand van de genoemde richtlijn. Dit zou het opstellen van aanvragen op dit punt aanzienlijk eenvoudiger maken en het hanteren van complexe reken schema's overbodig maken. Dit zal ook tot landelijke consensus leiden. Bij afwijking van het genoemde aantal zouden aanvragers kunnen aangeven waarom ze denken van dat aantal te moeten afwijken.

Met vriendelijke groet, [REDACTED]

Bijlagen: 3



umcg

Bijlage 1

Betreft: Antwoorden op vragen van de CCD betreffende aanvraag projectvergunning dierproeven met referentie nummer AVD10500201583.

Antwoorden:

Vraag 1: Kunt u de bijlage beschrijving dierproeven 3.4.4.2 (blz 3 van 6) nader toelichten? Uw beschrijving van het aantal lijnen per jaar en het aantal dieren per groep is niet eenduidig.

Antw. 1: Hierin is tot mijn spijt inderdaad een fout geslopen. Er staat dat er drie lijnen basaal gefenotypeerd worden. Daarna wordt in de berekening het cijfer 4 genoemd maar is er wel voor drie lijnen berekend. De juiste tekst had moeten zijn:

Per jaar verwachten we drie genetische modellen basaal te fenotyperen. Het zal dan om ca. 3 genetische modellen x 6 groepen x 14 dieren gaan en eventueel ca. 40 extra dieren voor testen medicinale behandeling. Is gemiddeld ca. 300 dieren/ jaar (252+40). Voor 5 jaar is dit 1500 dieren.

Vraag 2: Kunt u nader toelichten hoe u tot het aantal dieren van 100 per lijn komt voor de fok en initiële welzijnsevaluatie, met inachtneming van de richtlijnen in Directive 2010/63/EU corrigendum 24 Januari 2013?

Antw. 2: Dit aantal dieren is een gemiddelde schatting die op de volgende aannames is gebaseerd. Er wordt uitgegaan van gemiddeld 6 nakomelingen per nest (bijv. bij C57BL6 muizen). Daarnaast maken we onderscheid tussen transgene dieren en knock-out/knock-in dieren.

Bij een nieuw transgeen model krijgen we meestal 1-4 founders aangeleverd. Indien het om mannelijke founders gaat worden hier 2 vrouwelijke dieren bij gezet in de fok om de kans op nakomelingen zo groot mogelijk te houden. Ca. 50% van de nakomelingen is transgeen. Bij twee nesten per generatie komen we dan theoretisch op ca. 70-80 dieren per lijn. Zie ook bijlage 1A.

Bij een nieuw knock-out/knock-in model krijgen we meestal 1-2 founders aangeleverd. Hier geldt weer hetzelfde als bij de transgene dieren en ca. 50% van de nakomelingen is heterozygoot. Na twee nesten per generatie komen we dan theoretisch op ca. 70-80 dieren per lijn. Echter, als extra stap zit hier ook nog in de kruising tussen F2 generatie heterozygoten om de homozygote nakomelingen te kunnen karakteriseren. Zie ook bijlage 1B. Daardoor rond de 100-110 dieren in totaal nodig

Gemiddeld dus ca. 100 dieren per lijn.

Vraag 3: U beschrijft dat u over een periode van 5 jaar 15 genetische modificaties x 2 lijnen per modificatie karakteriseert, kunt u nader toelichten hoeveel van deze 30 lijnen u voor uw project verwacht te gaan inzetten en welke criteria u hiervoor gebruikt?

Antw. 3: Ter verduidelijking, voor de initiële karakterisatie tot established lijn beginnen we meestal met 1-4 lijnen per genetisch model (gemiddeld 2 aangehouden). Afhankelijk van fok en bijvoorbeeld genexpressie (verschillende transgene lijnen laten meestal verschillende expressies zien), zal vervolgens met één lijn per genetisch model de verdere basale fenotypering gedaan worden. Indien nodig, kan een tweede lijn later worden gebruikt ter bevestiging. Indien een tweede lijn ter bevestiging gebruikt moet worden zal dit in mindering gebracht worden op het totaal aantal fenotyperingen. Het gaat dus in principe in eerste instantie om 15 volledige fenotyperingen, zoals beschreven.

In principe zal elk genetisch model gefenotypeerd worden volgens de beschrijving. Echter als al een uitgebreide fenotypering bekend is (literatuur), zal dit niet nodig zijn, en zal er vrijwel direct naar interventies zoals in bijlage 3.4.4.3 t/m 5 genoemd overgestapt kunnen worden. Daarnaast zullen we bij ernstig fok ongerief kunnen afzien van verdere fenotypering. Hetzelfde geldt als andere fenotypes aan het licht komen die niet hart gerelateerd zijn. In dat geval moet de afweging gemaakt worden of deze andere fenotypes een effect op het hart kunnen hebben en er eventueel een ander model noodzakelijk is om de specifieke effecten op het hart te kunnen bestuderen (bijv. een cardiospecifiek model, Cre geïnduceerd model).

Vraag 4: U beschrijft het vervolgen van een fenotype over de tijd (maximaal 2 jaar), kunt u beschrijven hoe deze basale fenotypering zich verhoudt tot het inzetten van de dierproeven die u in bijlage 3.4.4.3 t/m 5 beschrijft? Gaat u pas nadat de basale fenotypering is afgerond over tot het inzetten van de andere dierproeven? En welke criteria gebruikt u als u voor het afronden van de fenotypering deze lijnen inzet in de beschreven dierproeven.

Antw. 4: Een basale fenotypering is noodzakelijk om cardiale, maar ook andere fenotypes, te kunnen identificeren die door de genetische modificatie veroorzaakt kan worden. In ieder geval is ca. 6 maanden opvolgen van belang om vroege afwijkingen die van invloed kunnen zijn op de in bijlage 3.4.4.3 t/m 5 genoemde dierproeven te kunnen uitsluiten.

De interventies zoals in bijlage 3.4.4.3 t/m 5 genoemd worden meestal op een leeftijd van 8-12 weken ingezet en 4-8 weken gevolgd. Het is daarom noodzakelijk om deze eerste 20 weken goed gekarakteriseerd te hebben. Indien binnen deze tijd al sterke cardiale of andere afwijkingen ontstaan zullen interventies genoemd in bijlage 3.4.4.3 t/m 5 vaak niet kunnen of niet meer relevant zijn. De interventies zoals genoemd in bijlage 3.4.4.3 t/m 5 zijn juist van interesse als er geen spontaan cardiaal fenotype ontstaat of slechts een lichte cardiale afwijking ontstaat tijdens dit tijdsbestek. In dat geval kan het effect van additionele factoren (zoals drukbelasting) op het cardiale fenotype in relatie tot deze genetische factor bestudeerd worden.



Vraag 5: In bijlage 3.4.4.3 t/m 5 beschrijft u drie verschillende dierproeven. Hoe is de relatie tussen deze verschillende dierproeven en wat zijn de criteria op basis waarvan u beslist welke dierproef u voor welk fenotype inzet?

Antw. 5: De dierproeven zoals beschreven in de bijlages 3.4.4.2 en 3.4.4.3 t/m 5 staan nogmaals kort toegelicht in de tabel in bijlage 2. Deze dierproeven bootsen allen een ander onderliggend probleem weer en geven verschillende aanpassingen (remodelering) van het hart. Hierbij spelen ook verschillende signaal transductie routes een rol. Dus afhankelijk van het proces waarin het genproduct een rol speelt zal het ene model relevanter zijn dan het andere. Dit staat ook in de aanvraag op blz. 6 beschreven, maar was misschien niet geheel duidelijk.

Ter verdere verduidelijking zal het te kiezen model o.a. afhankelijk zijn van:

- a. De specieke functie van het desbetreffende gen product. Met andere woorden in welk proces speelt dit gen een rol.
- b. De cellen waarin dit gen tot expressie komt (bijv. cardiomyocyt (hypertrofie) versus fibroblast (fibrose))
- c. De mogelijke associatie van dit gen met een bekend humaan hart probleem.
- d. De mogelijke afwijkingen die in de basale fenotypering worden gevonden.

Als voorbeeld, zal een drukbelasting model met name van interesse zijn bij genen die een rol spelen bij sarcomere functie of biomechanische signalering. Daarentegen zal een infarct of ischemie reperfusie proef (3.4.4.4) met name van belang zijn bij genen die een rol spelen bij apoptose of bescherming tegen reactive oxygen species (ROS). Bovenstaande modellen zijn allen ook klinisch relevant. Indien we naar specifiek (neuro)hormonaal gedreven processen willen bestuderen zal infusie van specieke (neuro)hormonen het beste model zijn.

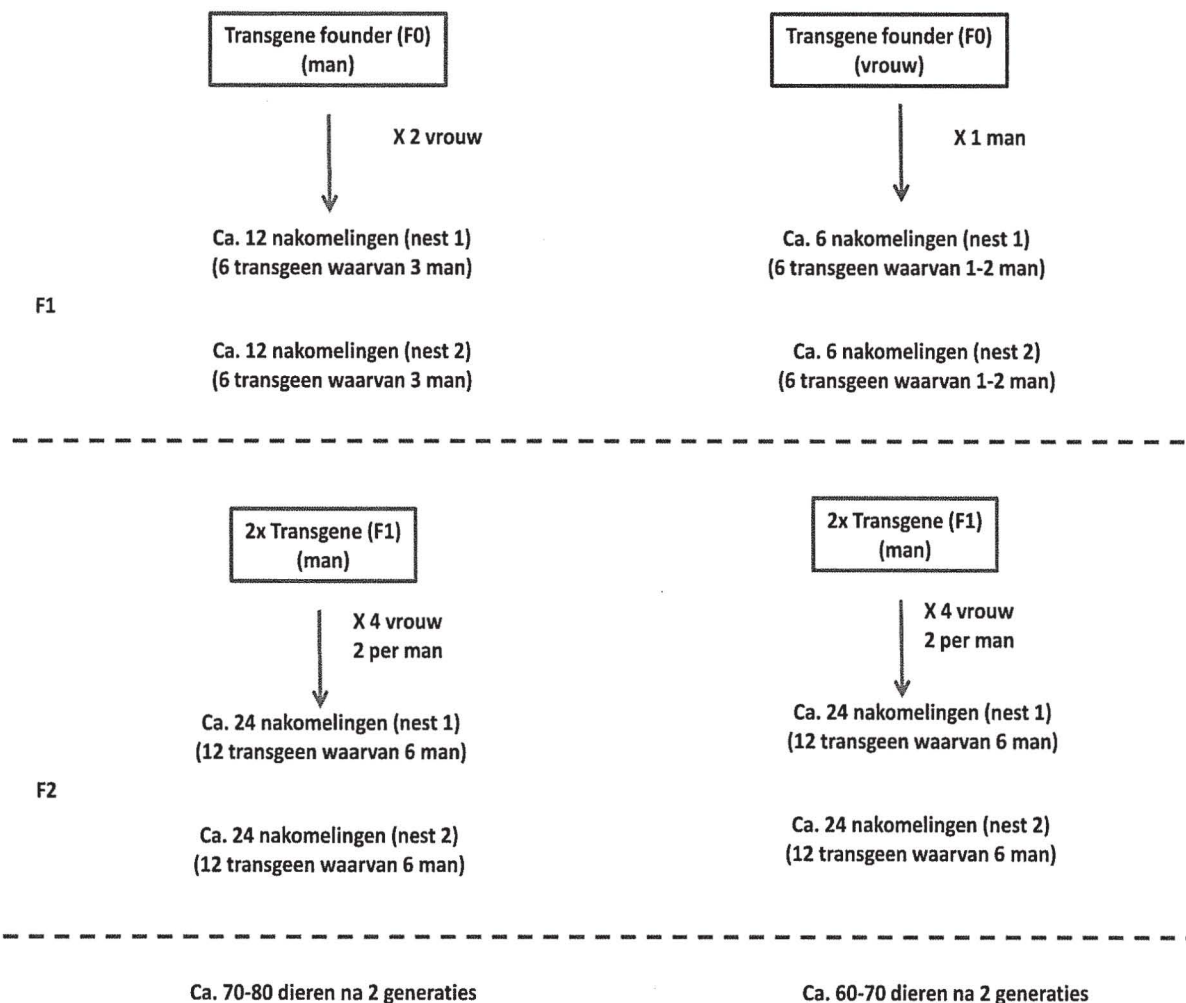
Vraag 6: In bijlage 3.4.4.5 beschrijft u het gebruik van osmotische pompjes. Voor deze pompjes, afhankelijk van het gebruikte type, geldt een gebruiksperiode. Verwacht u dat u mogelijk een dier voor een tweede keer moet opereren om het pompje te verwijderen? En verwacht u extra ongerief als gevolg hiervan?

Antw. 6: Onze ervaring is dat (neuro)hormonale infusie voor 2-4 weken bij muizen het gewenste effect geeft en bij ratten tot 8 weken. Dit zijn de tijdsduren waarin deze pompjes werkzaam zijn en verwijderen van de pompjes is dus niet noodzakelijk.

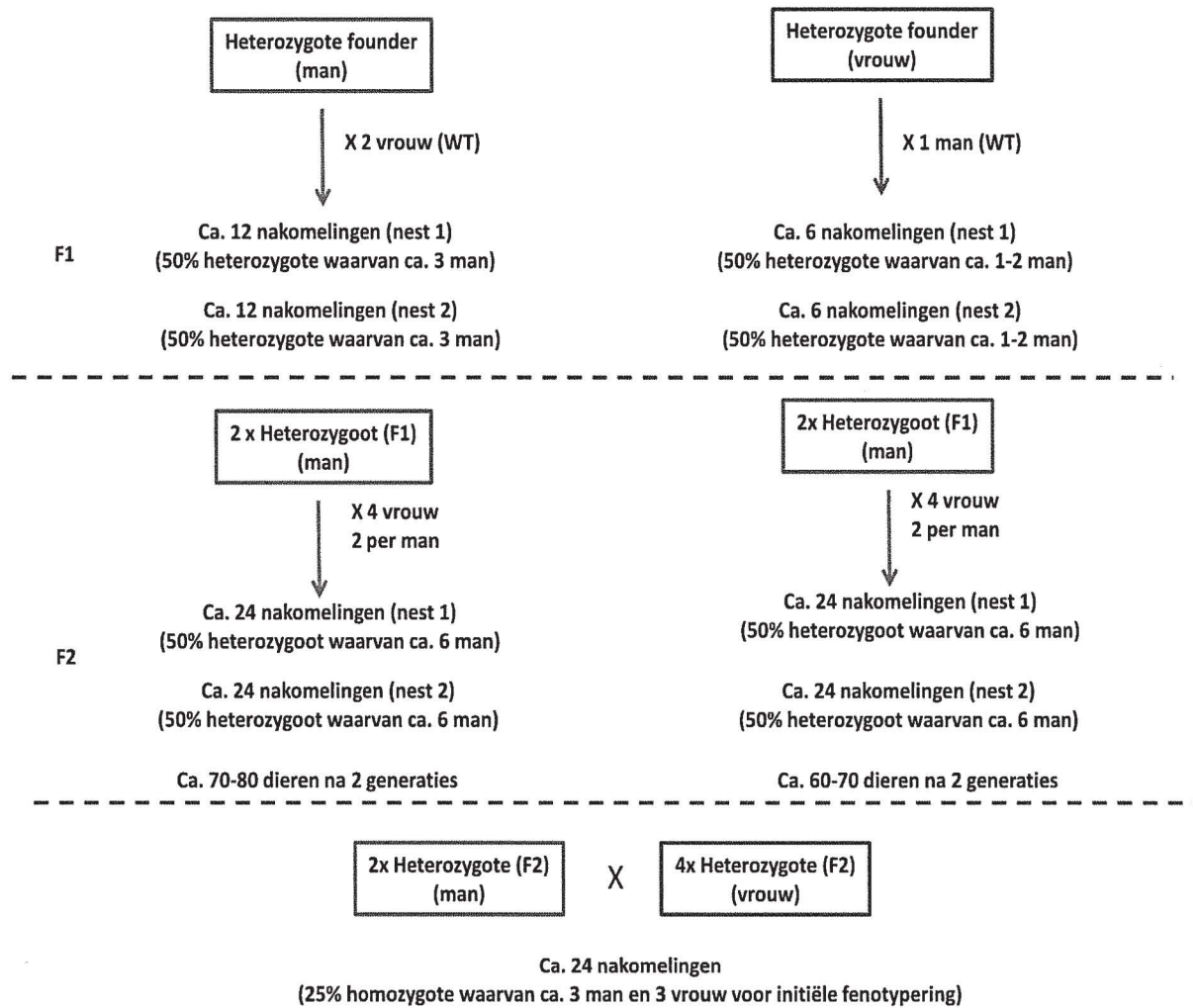


Bijlage 2. Voorbeeld fok transgene en knock-out/in dieren voor initiële fenotypering

A. Fok transgene dieren



B. Fok Knock-out/Knock-in dieren



Bijlage 3. Tabel met interventie karakteristieken

Bijlage	Techniek	Onderliggend probleem	Belangrijke karakteristieken
3.4.4.2	Basale fenotypering	Genetisch effect tesamen met veroudering	Cardiale remodelering
3.4.4.3	Constrictie transverse aorta	Drukbelasting (links)	Linkerkamer hypertrofie en fibrose, overgang naar HF (ongeveer rond 8 weken)
3.4.4.3	Constrictie abdominale aorta	RAAS activatie	Neurohormonale activatie (RAAS), cardiale remodelering
3.4.4.4	Permanente ligatie kransslagader	Hartinfarct	Groot litteken, cardiale remodelering, verminderde hartfunctie en overgang naar HF
3.4.4.4	Tijdelijke ligatie kransslagader	Ischemie-reperfusie (zoals bij dotteren)	Reperfusie schade, litteken vorming, remodelering
3.4.4.5	Infusie van hormonen dmv minipompjes (Angiotensine II, isoprenaline/fenylefrine)	Direct effect hormonen (RAAS; adrenerg systeem)	Cell dood, hypertrofie, fibrose



advies DEC-RUG

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 (interne code RUG **8003**)
2. Titel van het project **De rol van genen en gen variaties in de ontwikkeling van hartfalen**
3. Titel van de NTS **De rol van genen en gen variaties in de ontwikkeling van hartfalen**
4. Type aanvraag:
 - ☒ nieuwe aanvraag projectvergunning
 - ☐ wijziging van vergunning met nummer
5. Contactgegevens DEC:

- naam	DEC-RUG
- telefoonnummer contactpersoon	
- mailadres contactpersoon	
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):

☐ ontvangen door DEC	09-03-2015
☐ aanvraag compleet	11-03-2015
☐ in vergadering besproken	19-03-2015
☐ anderszins behandeld	26-03-2015
☐ termijnonderbreking(en) van / tot	20 / 26 maart
☐ besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen	nvt
☐ aanpassing aanvraag	26-03-2015
☐ advies aan CCD	27-03-2015
7. Eventueel horen van aanvrager

- Datum	nvt
- 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 20-03-2015
- Strekking van de vraag / vragen

De DEC heeft gevraagd:

- **de aantallen dieren aan te passen aan de nieuwe richtlijn voor het ontwikkelen van 'GGO'-dieren**
- **enkele tekstuele verbeteringen in aanvraag aan te brengen.**
 - Datum antwoord 26-03-2015
 - Strekking van het (de) antwoord(en):

De antwoorden hebben geleid tot correctie van de aanvraag en aanpassing van de NTS

9. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC)

- Aard expertise **nvt**
- 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 **NVT**

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 **essentieel / 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 **NVT**

6. Het ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd

Bijlage1: JA

Bijlage2: JA

Bijlage3: JA

Bijlage4: JA

Bijlage5: JA

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

NEE, d.w.z geen methoden beschikbaar

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 bijlagen is het aantal dieren realistisch ingeschat. De aanvrager gebruikt een strategie waarbij eerst cellen worden gebruikt en daarna pas diermodellen, om het aantal dieren te beperken. Doordat het aantal genen dat gevonden en getest gaat worden nog onbekend is, kan het totaal aantal dieren daarvoor niet concreet worden aangegeven.

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 volledig in overeenstemming met mogelijkheden voor verfijning. De dieren worden gemonitord en indien noodzakelijk op grond van gedefinieerde humane eindpunten geëuthanaseerd.

Er is geen sprake van belangwekkende milieueffecten **NVT**

10.

D

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 maatschappelijk belang van het project is helder.

D. Ethische afweging

De doeleinden van het project rechtvaardigen het voorgestelde gebruik van dieren (niet), de schade in de vorm van lijden, pijn en angst bij dit aantal dieren wordt (niet) 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 (geen) voordelen opleveren voor mens, dier of milieu

De DEC is van oordeel dat de doelen en onderzoeksopzet van het project het gebruik van proefdieren rechtvaardigen. Daarbij is ook afgewogen dat de resultaten uiteindelijk van klinische waarde kan zijn voor de

mens, aangezien cardiovasculaire ziekten, en hartfalen in het bijzonder, een veel-voorkomend probleem is.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

- ☐ De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:
 - De vaststelling dat het project niet vergunningplichtig is
 - De volgende doorslaggevende ethische bezwaren
 - De volgende tekortkomingen in de aanvraag
- ☐ De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden
 - Op grond van het wettelijk vereiste dient de projectleider bij beëindiging van het project een beoordeling achteraf aan te leveren die is afgestemd met de IvD.
 - Voor de uitvoering van dit project is tevens een ministeriële ontheffing vereist
 - Overige door de DEC aan de uitvoering verbonden voorwaarden

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

Rijksuniversiteit Groningen

Postbus 72
9700 AB Groningen

**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.zbo-ccd.nl

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

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD10500201583

Uw referentie
uw ref

Bijlagen
1

Datum 12 Mei 2015

Betreft Beslissing Aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 27 maart 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Genen and polymorphismen in cardiale remodelering en hartfalen ontwikkeling" met aanvraagnummer AVD10500201583. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a van de Wet op de Dierproeven (hierna de wet). U kunt met uw project "Genen and polymorphismen in cardiale remodelering en hartfalen ontwikkeling" starten. In afwijking van uw aanvraag wordt de vergunning afgegeven van 12 mei 2015 tot en met 12 november 2017. Dit is een periode van 2,5 jaar. De einddatum van de vergunning voor het project is aangepast omdat de CCD van mening is dat voor een aantal van de door u beschreven technieken binnen deze termijn mogelijk alternatieve methoden worden ontwikkeld. Dit geldt met name voor de door u aangevraagde dierproeven in bijlage dierproeven 3.4.4.1 en 3.4.4.2. Het aantal dieren is overeenkomstig aangepast.

Procedure

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

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.

Datum
12 mei 2015

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD10500201583

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,

De Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:

ir. Ger 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 deel uitmakend:
- Weergave wet- en regelgeving
 - DEC-advies



Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan
Naam: Rijksuniversiteit Groningen
Adres: A. Deusinglaan 1
[REDACTED]
Postcode en woonplaats: 9713 AV Groningen
Deelnemersnummer: 10500

deze projectvergunning voor het tijdvak 12 mei 2015 tot en met 12 november 2017, voor het project "Genen and polymorphismen in cardiale remodelering en hartfalen ontwikkeling" met aanvraagnummer AVD10500201583, gebaseerd op het advies van Dierexperimentencommissie DEC-RUG.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is onderzoeker/ universitair docent.

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

1. een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 31 maart 2015
2. de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a. Projectvoorstel, zoals ontvangen bij digitale indiening op 27 maart 2015;
 - b. Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen bij digitale indiening op 27 maart 2015.
 - c. Advies van dierexperimentencommissie d.d. 27 maart 2015, zoals ontvangen bij digitale indiening op 2 april 2015.

Dierproeven

Naam dierproef	Diersoort	Aantal dieren	Ernst	Voorwaarden
Isolatie van primaire cellen	Muis/rat	2000/ 2,5 jaar	terminaal	neonataal
Isolatie van primaire cellen	Muis/rat	200/ 2,5 jaar	terminaal	volwassen
Genetisch gemodificeerde dieren	Muis/rat	750/2,5 jaar	matig	GGO te gebruiken in procedures
Genetisch gemodificeerde dieren	Muis/rat	1500/ 2,5 jaar	matig	GGO fok voor fenotypering
Genetisch gemodificeerde dieren	Muis/ rat	1000/ 2,5 jaar	matig	GGO fok aanhouden lijn
				met ongerief
Aorta constrictie	Muis /rat	700/ 2,5 jaar	matig	
Ischemie/ Reperfusie	Muis/ rat	700/ 2,5 jaar	ernstig	
(neuro) hormonaal model	Muis/ rat	700/ 2,5 jaar	matig	

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 onverenigbaar 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 blijven schade zal blijven 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.

Datum
12 mei 2015

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD10500201583

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.