

		Inventaris Wob-verzoek W17-09								
			wordt verstrekt				weigeringsgronden			
nr.		document NTS 20171290	reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1
1		Aanvraagformulier				x		x	x	
2		NTS	x							
3		Projectvoorstel				x		x	x	
4		Bijlage animal procedure 1				x		x	x	
5		DEC advies				x		x	x	
6		Ontvangstbevestiging en factuur				x		x	x	
7		Advies CCD		x						x
8		Beschikking en vergunning				x		x	x	



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.centralecommissiedierproeven.nl, of in de toelichting op de website.
- Of bel met 0900-2800028 (10 ct/min).

1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	☐ 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	1179037
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	Straat en huisnummer	A. Deusinglaan 1 [REDACTED]
		Postbus	
		Postcode en plaats	9713AV Groningen
		IBAN	NL45ABNA0474567206
		Tenaamstelling van het rekeningnummer	Rijksuniversiteit Groningen
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED] ☒ Dhr. ☐ Mw.
		Functie	[REDACTED]
		Afdeling	[REDACTED]
		Telefoonnummer	[REDACTED]
		E-mailadres	[REDACTED]
1.5	(Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	☐ Dhr. ☐ Mw.
		Functie	
		Afdeling	
		Telefoonnummer	
		E-mailadres	

- ## 2 Over uw aanvraag

- ### 3 Over uw project

- | | | | |
|-----|--|--|------------------------------|
| 3.1 | Wat is de geplande start- en einddatum van het project? | Startdatum | 1 - 5 - 2017 |
| | | Einddatum | 1 - 5 - 2022 |
| 3.2 | Wat is de titel van het project? | In vitro modellen ter bestudering van fibrose bij chronische ziekten | |
| 3.3 | Wat is de titel van de niet-technische samenvatting? | In vitro modellen ter bestudering van fibrose bij chronische ziekten | |
| 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, [REDACTED] |
| | | E-mailadres | secrdec.umcg@umcg.nl |

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het?
- ☒ Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 1035 Lege
- ☐ Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.
- ☐ Via een eenmalige incasso
- ☒ Na ontvangst van de factuur
- Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.*

5 Checklist bijlagen

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

6 Ondertekening

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

Centrale Commissie
Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag

Ondertekening door de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.7). De 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 6 - 06 - 2017

Handtekening 



Format

Projectvoorstel dierproeven

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

1 Algemene gegevens

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

2 Categorie van het project

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

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

Licht het project toe. Beschrijf de aanleiding, de achtergrond en de context. Besteed aandacht aan de bij vraag 2 aangekruiste categorieën.

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

Voortdurende orgaanschade, bijvoorbeeld door een chronische ziekte, leidt tot fibrose. Hierbij wordt gezond weefsel vervangen door littekenweefsel, waardoor het orgaan steeds minder goed zal functioneren. Van alle ziekten met dodelijke afloop is 45% geassocieerd met fibrose. Voor fibrose-onderzoek wordt veel gebruik gemaakt van proefdieren, maar dat heeft tot op heden nog geen goede medicijnen opgeleverd. Daarnaast is er een wettelijke verplichting om de farmacologische effecten van potentiële geneesmiddelen in proefdieren te bepalen voordat deze in klinische studies aan mensen worden toegediend. Derhalve worden er veel muizen- en rattenstudies uitgevoerd ten behoeve van het fibrose onderzoek worden. **Daarnaast zijn er geen goede niet invasieve biomarkers voor fibrose beschikbaar en dienen proefdieren gedood te worden om orgaanfibrose te onderzoeken.**

Ontwikkeling van alternatieven voor dierproeven.

Voor onderzoek in het veld van fibrose worden wereldwijd veel proefdieren gebruikt. Deze studies gaan gepaard met veel ongerief voor de dieren omdat fibrose voornamelijk ontstaat na chronische schade. In 2013 werden er wereldwijd ongeveer 200.000 dieren puur voor fibrose onderzoek gebruikt, en dat aantal zal alleen maar zijn toegenomen aangezien fibrose door steeds meer groepen wordt onderzocht. Fibrose is een multicellulair proces en kan alleen worden onderzocht met een in vitro methode waarin de verschillende celtypen aanwezig zijn. Daarom zijn de precies-gesneden weefsel plakjes (PCTS, precision-cut tissue slices) ideaal, omdat hierin de cellen nog in hun normale omgeving aanwezig zijn.

Precies-gesneden weefselplakjes als ex vivo model.

Wij hebben in de afgelopen decennia het ex vivo model van precies-gesneden weefsel plakjes (PCTS, precision-cut tissue slices) ontwikkeld en aangetoond dat PCTS gemaakt van de ratten, muizen en humane lever, darm en nier gebruikt kunnen worden voor fibrose

Echter de kweekomstandigheden van PCTS dienen nog geoptimaliseerd te worden, omdat we tot nu toe fibrotische markers voornamelijk op gen-niveau kunnen meten. Voor humane lever PCTS hebben Starokozhko et al. de incubatie media nu zo geoptimaliseerd dat de vitaliteit en functionaliteit gedurende 5 dagen behouden blijft (Starokozhko, et al. *Toxicology in Vitro* 30: 288-299, 2015; Starokozhko, et al. *Arch Toxicol*, 1-14, 2016). Echter dienen we deze optimalisatie stap ook nog te maken voor PCTS van nier, darm- en longweefsel waarvan de vitaliteit in kweek beperkt is tot 24-48 uur.

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?

Het uiteindelijke doel van het huidige onderzoeksvoorstel is om met PCTS een betere voorspelling te doen welke geneesmiddelen in de mens antifibrotisch zullen zijn, daarnaast het proefdiergebruik in fibrose onderzoek te reduceren, het dierenleed te verminderen en uiteindelijk het gebruik van proefdieren zoveel mogelijk te vervangen.

De directe doelstellingen van dit project zijn:

1. Optimaliseren kweekmethode van lever, darm, long en nier PCTS.
2. Ontwikkelen van chronische ziektemodellen in PCTS.
3. Biomarkers voor fibrose vinden.
4. PCTS gebruiken om de effectiviteit van (potentiële) antifibrotische middelen te bestuderen.

Beschikbare onderzoeksfaciliteiten.

De onderzoeksgroep heeft jarenlange ervaring met het PCTS model en er is een speciale slice-faciliteit aanwezig. Hier zijn meerdere slicers en verschillende incubatiesystemen aanwezig en wordt intensief

samengewerkt met andere onderzoeksgroepen die ook met dit model werken. De capaciteit is ruim voldoende. Ook de faciliteiten voor de analyses van vitaliteit, gen- en eiwitniveau's zijn in ruime mate voorhanden. Zo zijn er faciliteiten voor microarray en proteomics analyse en een imaging centrum.

Beperking van het aantal proefdieren.

Door zoveel mogelijk de experimenten van verschillende projecten tegelijkertijd uit te voeren op de verschillende organen van het proefdier kan zo efficiënt mogelijk gebruik worden gemaakt van ieder proefdier. Door een goede planning van de experimenten kan het aantal proefdieren zo laag mogelijk worden gehouden. Dit is de standaardprocedure in onze groep en iedere onderzoeker neemt door de planning van de experimenten op elkaar af te stemmen, mede de verantwoordelijkheid hiervoor, wat de bewustwording van de onderzoekers voor het gebruik van proefdieren bevordert.

3.3 Belang

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

Het is wetenschappelijk en maatschappelijk van groot belang om de mechanismen van fibrose te onderzoeken. Van alle ziekten met dodelijke afloop is 45% geassocieerd met fibrose. Voor fibrose-onderzoek wordt veel gebruik gemaakt van proefdieren, maar dat heeft tot op heden nog geen goede medicijnen opgeleverd. Daarom is het heel belangrijk om species verschillen te begrijpen, zodat er een betere translatie naar de mens plaats kan vinden. **En we zullen de geoptimaliseerde kweekmethoden ook op humane PCTS gaan toepassen.**

Tevens is essentieel om het grote belang van *in vitro/ex vivo* testen als vervanging voor *in vivo* testen te benadrukken, zodat verdere terugdringen van het proefdiergebruik kan worden bewerkstelligd.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

1. Optimaliseren kweekmethode van lever, darm, long en nier PCTS

Omdat we chronische ziekten bestuderen is het noodzakelijk om PCTS langdurig te kunnen kweken.

Daarom zal onderzocht worden of verbetering in de samenstelling van het incubatiemedium de vitaliteit van lever, darm, nier en long PCTS van muizen en ratten kan worden verlengd tot 5 dagen. In dit tijdsbestek zijn de verschillende fasen van het fibrose proces (inflammatie, proliferatie en remodelatie) op zowel gen- als eiwitniveau te bestuderen. Om de kweekmethode te optimaliseren zullen we media testen welke commercieel verkrijgbare zijn alsmede media die worden gebruikt bij het kweken van organoïden (mini-organen, vaak zonder alle orgaan specifieke celtypes en niet in originele structuur, gekweekt uit stamcellen). Daarnaast zullen diverse componenten aan het incubatiemedium worden toegevoegd, waarmee we proberen aan te grijpen op verschillende processen die cellulaire stress veroorzaken, zoals ischemie-reperfusie. Als controle medium zal het incubatiemedium worden gebruikt dat sinds jaren in onze groep wordt gebruikt voor het kweken van slices. Het succes van de optimalisatie zal worden uitgelezen met verschillende fibrose markers op gen- en eiwitniveau (o.a. PCR, microarray, Western blotting en immunohistochemie).

2. Ontwikkelen van chronische ziektemodellen in PCTS, die uiteindelijk leiden tot fibrose

Gebruikmakend van de geoptimaliseerd en al aanwezige media, zullen we *in vitro* ziektemodellen ontwikkelen. **Een daarvan is de vervetting van de lever. Obesitas is een groot probleem in de westerse wereld. Obesitas leidt vaak tot vervetting van de lever, dit gaat nogal eens samen met een ontsteking en vormt daarmee de opmaat tot fibrose van de lever. Dit zal in de toekomst de belangrijkste oorzaak zijn van leverfibrose.** We zijn bezig om met behulp van specifieke media het vetgehalte in PCTS te verhogen. We zullen verder bestuderen of een vette PCTS uiteindelijk fibrose ontwikkeld. Indien dit model is opgezet zullen we dit model gebruiken om therapeutisch interventies te bestuderen. Ook inflammatie speelt een belangrijke rol bij het ontstaan van fibrose, daarom zullen verschillende cytokines (bijv. Transforming growth factor beta) toegevoegd worden aan het PCTS incubatie medium. We hebben binnen de RUG samenwerkingen met onderzoekers die proefdieronderzoek uitvoeren met bijv. vervette

levers of fibrotische organen. Deze samenwerkingsverbanden zullen we tijdens de 5 jaar ook uitbreiden, en we zullen de groepen actief benaderen om organen of stukjes weefsel van ratten en muizen, die bij een studie overblijven, voor onze studies te gebruiken. Uitleesparameters zijn ziektemodel specifiek en zullen op gen- en eiwitniveau worden bestudeerd.

3. Biomarkers voor fibrose vinden

Omdat er geen goede **niet invasieve** *in vivo* biomarkers voor fibrose zijn, zullen we de PCTS van doelstelling 1 en 2 gebruiken om biomarkers van orgaanfibrose te vinden. Hiervoor zullen we in detail bestuderen welke eiwitten er geproduceerd worden door PCTS gedurende het fibrose proces. Omdat we de multicellulaire omgeving van een orgaan *in vivo* kunnen nabootsen in PCTS, denken we dat orgaan specifieke biomarkers, ideaal *in vitro* kunnen worden onderzocht. Kandidaat biomarkers zullen gevalideerd worden in patient samples welke beschikbaar zijn via samenwerkingsverbanden met verschillende onderzoeksgroepen in het UMC Groningen. Biomarkers zullen vooral op eiwitniveau worden bestudeerd (ELISA, Westernblot, immunohistochemie en Luminex multiplex assays).

4. PCTS gebruiken om de effectiviteit van (potentiële) antifibrotische middelen te bestuderen

PCTS zullen worden gebruikt om in verschillende organen de antifibrotische effectiviteit van verschillende (potentiële) geneesmiddelen te bestuderen. **Transforming growth factor-beta (TGF- beta) en Platelet-derived growth factor (PDGF) zijn groeifactoren waarvan bekend is dat ze een rol spelen in het fibrose proces. Middelen die ingrijpen op de signaleringsroutes die worden geactiveerd door deze groeifactoren zullen worden getest in PCTS.** Daarbij zal gebruikt gemaakt worden van PCTS van doelstelling 1 en 2, maar ook al van PCTS die met huidige media worden geïncubeerd. De huidige fibrose markers (gen- en eiwitniveau) kunnen dan aangevuld worden met de biomarkers van doelstelling 3.

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

Voor ons onderzoek zullen er geen dierproeven worden uitgevoerd. Alle doelstellingen kunnen worden bestudeerd in PCTS verkregen uit weefsel van fokoverschot muizen of muizen en ratten uit studies van andere onderzoeksgroepen.

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.

Doelstelling 1-4 zullen zoveel mogelijk parallel worden uitgevoerd in de verschillende organen van een proefdier, zodat zo min mogelijk proefdieren worden gebruikt.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	Het verzamelen van organen uit verschillende diersoorten om <i>in vitro</i> chronische ziekten en fibrose te bestuderen
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



Bijlage

Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.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
		3.4.4.1	Het verzamelen van organen uit verschillende diersoorten om in vitro chronische ziekten en fibrose te bestuderen

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.

De experimentele opzet van de dierproef bestaat uit het onder narcose brengen van het proefdier, waarna de organen worden uitgenomen en het proefdier overlijdt door verbloeden. Van de organen (lever, nier, long en darmen) worden precies-gesneden weefselplakjes (precision-cut tissue slices, PCTS) gemaakt. De incubaties van PCTS worden geoptimaliseerd, ziektemodellen in vitro ontwikkeld die de oorzaak zijn van fibrose en antifibrotische stoffen zullen in PCTS getest worden. Als uitkomstparameters aan het eind van de incubaties van PCTS, passen we biomarkers toe. Voor de vitaliteit worden bijvoorbeeld ATP gehalte en morfologie gebruikt. Daarnaast worden per orgaan verschillende specifieke ziekte en fibrose biomarkers gebruikt op gen- en eiwitniveau.

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.

Onder isoflurane/zuurstof narcose worden de organen uitgenomen, waarna het proefdier overlijdt door verbloeden.

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

Uit onze ervaring met de techniek van PCT

is gebleken dat voor statistisch betrouwbare metingen van effecten op vitaliteit, gen- en eiwitniveau 4-5 proefdieren nodig zijn, waarbij binnen ieder experiment alle experimentele waarnemingen in drievoud (3 slices per conditie) worden gedaan. Het aantal experimenten dat per orgaan (lever, nier, darm en long) kan worden uitgevoerd, verschilt per orgaan: zo kunnen bijvoorbeeld van een rattenlever 150 slices worden gemaakt, van een muizenlever 40, van twee rattennieren ca. 80, van 2

muizennieren ca 40 en van ratten- en muizendarmen ongeveer 40-60 per regio (duodenum, jejunum, ileum en colon). Het werk wordt zodanig georganiseerd, dat meerdere onderzoekers tegelijk hun experimenten uitvoeren met de verschillende organen van een proefdier. Op deze manier kan zeer efficiënt gebruik worden gemaakt van ieder proefdier en kan het aantal proefdieren tot een minimum worden beperkt.

B. De dieren

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

De experimenten voor de hieronder beschreven doelstellingen 1-4 zullen op surplus muizen (fokoverschot) worden uitgevoerd. We hebben tot nu toe nog geen verschillen gezien in mannelijke of vrouwelijke muizen. In principe worden volwassen, max. 4 maanden oude, dieren gebruikt. De experimenten voor doelstellingen 1, 2, 3 en 4 zullen ook worden uitgevoerd in muizen en rattenorganen die overblijven na dierproeven van andere onderzoeksgroepen (overschot organen; figuur 1).

Alle experimenten worden met organen van 5 dieren uitgevoerd (n=5 biological replicates). Voor doelstelling 1. *Optimaliseren kweekmethode van lever, darm, long en nier PCTS* zullen surplus muizen worden gebruikt: De weergegeven hoeveelheid slices zijn leverslices. Uit dezelfde muis zullen ook nier, long en darmen worden gehaald.

- Per medium: 1 kweekmedium: 5 tijdstippen (bijv. 0, 24, 48, 72 en 96 uur), 5 uitleesparameters (bijv. ATP, mRNA, eiwit, morfologie, enzym activiteit), 3 slices per groep. (75 leverslices, dit zijn 2 muizen)

Er zullen 10 verschillende media gebruikt worden om de PCTS kweek te optimaliseren. Dat is bij biological replicate van 5 (n=5): 100 muizen voor 10 verschillende media.

- Per toegevoegd additief: 1 additief, 5 tijdstippen, 5 uitleesparameters, 3 slices per groep (75 slices)

Er zullen 10-15 verschillende additieven gebruikt worden om de PCTS kweek te optimaliseren. Dat is bij biological replicate van 5 (n=5): 100-150 muizen voor 10-15 verschillende additieven.

Totaal zijn er voor **doelstelling 1 maximaal 250 muizen** nodig. We proberen hier ook overschot organen van muizenstudies te gebruiken. Daarnaast zullen we de rattenstudies uitvoeren met overschot organen.

2. *Ontwikkelen van chronische ziektemodellen in PCTS, die leiden tot fibrose*, voor deze doelstelling zullen surplus muizen worden gebruikt: De weergegeven hoeveelheid slices zijn leverslices. Uit dezelfde muis zullen ook nier, long en darmen worden gehaald.

- Per aangepast medium/stimulus: 1 kweekmedium: 5 tijdstippen, 5 uitleesparameters, 3 slices per groep. (75 leverslices, dit zijn 2 muizen)

Er zullen 20-25 aangepast medium/stimuli getest worden om in PCTS ziektemodellen te ontwikkelen. Dat is bij biological replicate van 5 (n=5): 200-250 muizen voor 20-25 aangepast medium/stimuli.

Totaal zijn er voor **doelstelling 2 maximaal 250 muizen** nodig. We proberen hier ook overschot organen van muizenstudies te gebruiken. Daarnaast zullen we de rattenstudies uitvoeren met overschot organen.

3. *Biomarkers voor fibrose vinden*, zullen geen extra muizen of ratten worden gebruikt aangezien hiervoor de PCTS van doelstelling 1 en 2 worden gebruikt.

4. *PCTS gebruiken om de effectiviteit van (potentiële) antifibrotische middelen te bestuderen*, zullen surplus muizen worden gebruikt: De weergegeven hoeveelheid slices zijn leverslices. Uit dezelfde muis zullen ook nier, long en darmen worden gehaald.

- Per antifibrotisch middel: 1 kweekmedium: 5 tijdstippen/concentratie's antifibrotische middelen, 5 uitleesparameters, 3 slices per groep. (75 leverslices, dit zijn 2 muizen)

De effectiviteit van 40-50 antifibrotische middelen zal worden getest in PCTS. Dat is bij biological replicate van 5 (n=5): 400-500 muizen voor 40-50 antifibrotische middelen.

Totaal zijn er voor **doelstelling 4 maximaal 500 muizen** nodig. We proberen hier ook overschot organen van muizenstudies te gebruiken. Daarnaast zullen we de rattenstudies uitvoeren met overschot organen.

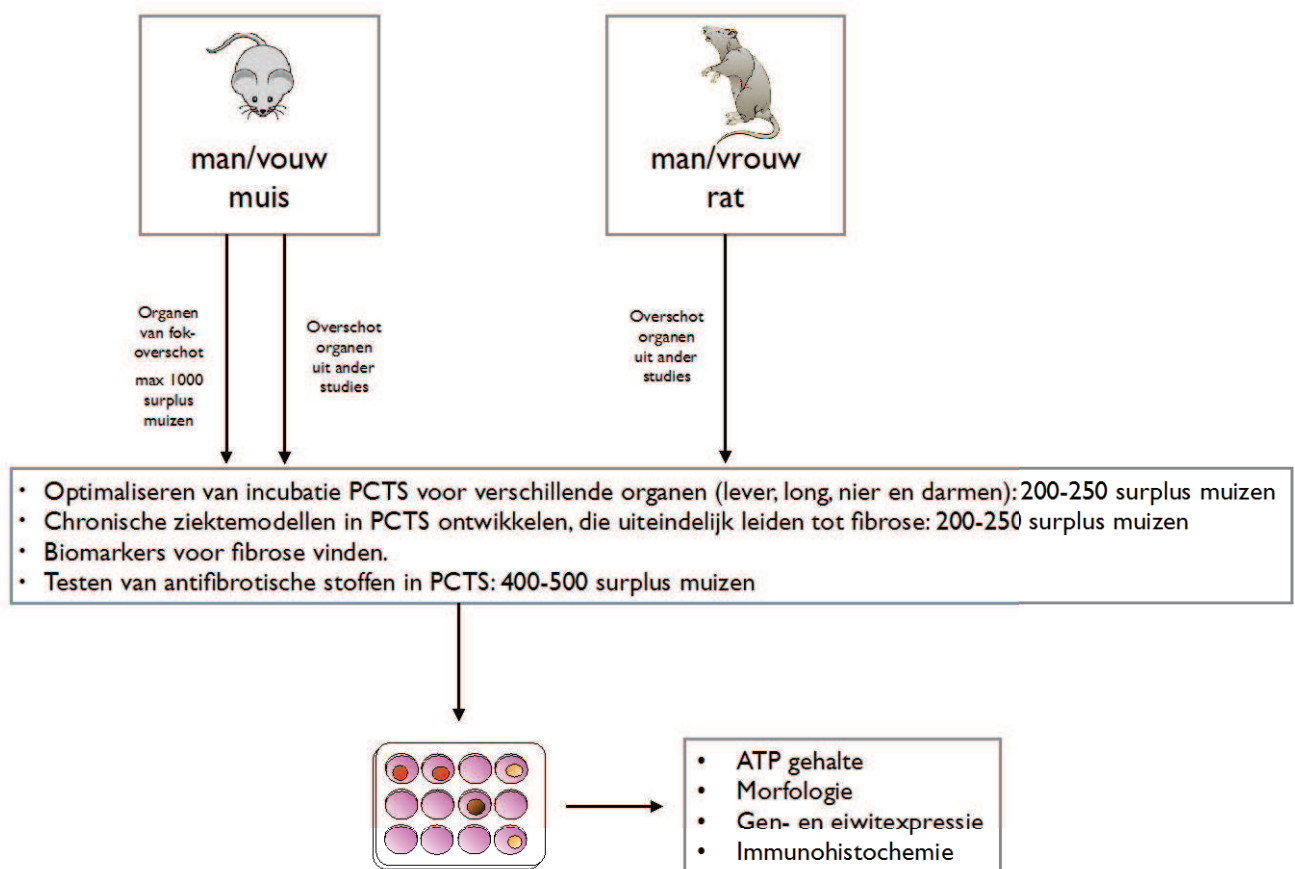


Fig. 1 Schematische voorstelling van de uit te voeren experimenten
Voor dit onderzoek zullen dus alleen organen worden gebruikt van fokoverschot muizen en
overschotorganen (muis en rat) van andere onderzoeksgroepen.

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 welk keuzes daarbij zijn gemaakt.

VERMINDEREN:

Het gehele onderzoek is gebaseerd op de doelstelling om dierproeven te verminderen door gebruik te maken van het *ex vivo* model van PCTS. Hierdoor kunnen per dier een groot aantal experimenten worden uitgevoerd, die even zoveel *in vivo* experimenten kunnen vervangen. Dit betekent bijvoorbeeld voor doelstelling 4 dat er bij een *in vivo* studie 4 diermodellen voor de verschillende orgaanfibroses zouden

moeten worden gebruikt, vaak n=10, bij 5 doseringen, en bij 40 anti-fibrotische stoffen zijn er 8000 proefdieren nodig waar wij voor ons in in vitro ziektemodel maar 400 proefdieren nodig hebben. Ook worden alle experimenten van onze werkgroep zo gepland dat elk orgaan van het proefdier optimaal gebruikt wordt. De keuze van de dieren is gebaseerd op de meest gebruikte proefdieren in fibrose onderzoek.

VERVANGING:

Het streven is naar volledige vervanging door de techniek ook toe te passen op humaan weefsel. Echter dit is om twee redenen nog niet mogelijk: in de eerste plaats is het humane weefsel nog in onvoldoende mate beschikbaar. Aan verbetering hiervan wordt middels een landelijke commissie gewerkt. In de tweede plaats zijn dierproeven nog steeds voorgeschreven voor het testen van de farmacologische werking van stoffen. Het gebruik van cellen gedifferentieerd uit stamcellen en organoïden gemaakt van stamcellen is in opkomst en zal waarschijnlijk in de nabije toekomst kunnen worden toegepast bij fibrose onderzoek. Echter deze organoïden zullen voorlopig niet de complexe structuur van de organen met al hun verschillende celtypen in de weefselspecifieke onderlinge lokalisatie kunnen reflecteren en het PCTS model zal een plaats blijven innemen tussen de *in vivo* en *in vitro* modellen.

VERFIJNING:

Omdat de handelingen aan de dieren beperkt blijven tot onder narcose brengen, zijn geen extra maatregelen voor verfijning overwogen. Wel wordt bijgedragen aan verfijning door de fibrose inductie in vitro uit te voeren waardoor de dieren in vivo niet aan fibrose stimuli worden blootgesteld. Hierdoor gaan onze experimenten gepaard met geen leed voor de dieren.

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.

Door de uitstekende verzorging in de proefdierfaciliteiten van de CDP en de ervaring van de medewerkers met het zo stressvrij mogelijk onder narcose brengen van proefdieren, is de kans op pijn, lijden of angst tot een minimum beperkt. Er zijn geen nadelige invloeden op het milieu te verwachten.

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 type onderzoek is al jaren een belangrijke onderzoekslijn van onze werkgroep. Door de vele medewerkers die hieraan werken wordt voortdurend de literatuur doorzocht om uit te sluiten dat werk van anderen wordt gedupliceerd. Ook houden we op congressen en via andere kanalen voortdurend contact met onderzoekers in het veld. We doen het uiterste om te zorgen dat de resultaten van ons werk worden gepubliceerd zodat ook anderen geen werk gaan dupliceren.

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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Geen

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

nvt

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

nvt

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.

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

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

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

Door uitname van de organen verbloeden de dieren en hebben ze geen kans op overleving

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

Format DEC-advies

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer: Interne RUG code **8091**
2. Titel van het project: **In vitro modellen ter bestudering van fibrose bij chronische ziekten**
3. Titel van de NTS: **In vitro modellen ter bestudering van fibrose bij chronische ziekten**
4. Type aanvraag:
X nieuwe aanvraag projectvergunning
5. Contactgegevens DEC:
 - naam DEC: **DEC-RUG**
 - telefoonnummer contactpersoon: [REDACTED]
 - e-mailadres contactpersoon: [REDACTED]
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ☐ ontvangen door DEC : **08-03-2017**
 - ☐ aanvraag compleet: **08-03-2017**
 - ☐ in vergadering besproken: **16-03-2017**
 - ☐ anderszins behandeld: **28-03-2017**
 - ☐ termijnonderbreking(en) van / tot **21-03-2017 tot 27-03-2017**
 - ☐ besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen **n.v.t.**
 - ☐ aanpassing aanvraag: **27-03-2017**
 - ☐ advies aan CCD: **04-04-2017**
7. Geef aan of de aanvraag is afgestemd met de IvD en deze de instemming heeft van de IvD.
De IvD heeft aangegeven dat de aanvraag met de IvD is afgestemd.
8. Eventueel horen van aanvrager: **n.v.t.**
 - Datum
 - Plaats
 - Aantal aanwezige DEC-leden
 - Aanwezige (namens) aanvrager
 - Gestelde vraag / vragen
 - Verstrek(e) antwoord(en)
 - Het horen van de aanvrager heeft wel/niet geleid tot aanpassing van de aanvraag
9. Correspondentie met de aanvrager
 - Datum: **21-03-2017**
 - Gestelde vraag/vragen:

1/ U geeft aan dat voor onderzoek in het veld van fibrose wereldwijd veel proefdieren worden gebruikt, maar dat zulks tot op heden nog geen goede medicijnen heeft opgeleverd. Tevens vermeldt u dat deze studies gepaard gaan met veel ongerief voor de dieren, omdat fibrose voornamelijk ontstaat na chronische schade. In 2013 werden er wereldwijd ongeveer 200.000 dieren puur voor fibrose onderzoek gebruikt en dat aantal zal alleen maar zijn toegenomen aangezien fibrose door steeds meer groepen wordt onderzocht. Het is aantrekkelijk dat u in uw onderzoek streeft naar optimalisatie van de kweekomstandigheden

van PCTS, maar dit lijkt gezien te moeten worden als middel behulpzaam bij de ontwikkeling van medicijnen tegen fibrose en niet zozeer als doel.

2/ U schetst echter een somber perspectief ten aanzien van het überhaupt beschikbaar komen van medicijnen tegen fibrose gegeven de mondiale inspanningen in deze richting. Uw onderzoeksvoorstel duidt in het geheel niet op potentiële farmaca, die in de nabije toekomst soulaas zouden kunnen bieden en daarmee lijkt er niet veel relevantie voor uw onderzoek naar optimalisatie van de kweekomstandigheden van PCTS.

3/ In relatie met bovenstaande opmerking: het duiden van dit projectvoorstel als tevens 'Translationeel of toegepast onderzoek' (Onder 2. Categorie van het project) lijkt dan ook niet correct.

4/ In de achtergrond geeft u aan dat er geen goede biomarkers voor fibrose zijn (anders dan op genniveau), terwijl u onder 3.4.1. aangeeft dat het succes van de optimalisatie zal worden uitgelezen met verschillende fibrose markers op gen- en eiwitniveau. Dit lijkt een discrepantie. Kunt u dit toelichten?

5/ Uw voorkeur in dit projectvoorstel lijkt duidelijk uit te gaan naar PCTS afkomstig van muizen. Kunt u dit nader toelichten temeer daar bij gebruik van ratten minder dieren noodzakelijk lijken te zijn?

6/ In het licht van vermindering bij dergelijk onderzoek is de onvermijdbare vraag natuurlijk in hoeverre gebruik van weefsel afkomstig uit slachthuizen soulaas zou kunnen bieden?

7/ Onder doel 2 Ontwikkelen van chronische ziektemodellen in PCTS noemt u met name leververvetting. Waarom gaat uw belangstelling vooral hiernaar uit?

8/ Dekt de titel "In vitro modellen ter bestudering van fibrose bij chronische ziekten" de lading niet beter?

9/ NTS: Onder 3. Projectbeschrijving wordt gesteld dat "In dit voorstel gaat het om weefsels die direct van mens of dier afkomstig zijn en slechts beperkte tijd kunnen worden geconserveerd". In het projectvoorstel lijkt gebruik van humane weefsels niet van toepassing.

- Datum antwoord: **27-03-2017**

- Verstrekt(e) antwoord(en):

1/ Om chronische ziekten te bestuderen, moeten we ook instaat zijn om PCTS langdurig te kweken. Daarom is langdurig incuberen ook een doel in ons project. De volgende zin hebben toegevoegd aan Onderzoeksstrategie (Projectvoorstel dierproeven): '3.4.1. Doel 1.

Omdat we chronische ziekten bestuderen is het noodzakelijk om PCTS langdurig te kunnen kweken.'

2/ Het huidige onderzoek naar fibrose in knaagdieren heeft een aantal potentiële geneesmiddelen te berde gebracht. Dat zijn geneesmiddelen die ingrijpen op de transforming growth factor-beta (TGF- beta) en Platelet-derived growth factor (PDGF) signaleringsroutes. Volgende is aan de tekst toegevoegd (Projectvoorstel dierproeven): '3.4.1. Doel 4 Transforming growth factor-beta (TGF- beta) en Platelet-derived growth factor (PDGF) zijn groeifactoren waarvan bekend is dat ze een rol spelen in het fibrose proces. Middelen die ingrijpen op de signaleringsroutes die worden geactiveerd door deze groeifactoren zullen worden getest in PCTS.'

3/ We zullen de kennis verkregen uit dit project ook gebruiken om de kweekmethoden van humane PCTS te optimaliseren. Daarnaast zullen de ontwikkelde in vitro modellen voor chronische ziekten uiteindelijk gebruikt worden om te bepalen of een geneesmiddel werkt en gebruikt kan worden in de mens. Ook is het toegepast onderzoek omdat we de in vitro methoden willen gebruiken om in vivo experimenten in knaagdieren (gedeeltelijk) overbodig te maken. Volgende is aan de tekst (Projectvoorstel dierproeven) toegevoegd: '3.3 Belang En we zullen de geoptimaliseerde kweekmethoden ook op humane PCTS gaan toepassen.'

4/ Er zijn op dit moment geen goede niet invasieve biomarkers voor fibrose voorhanden en de proefdieren moeten worden gedood om orgaanfibrose te bestuderen. Om dat te verduidelijken hebben we het volgende aan de tekst (Projectvoorstel dierproeven) veranderd: '3.1 Daarnaast zijn er geen goede niet invasieve biomarkers voor fibrose beschikbaar en dienen proefdieren gedood te worden om orgaanfibrose te onderzoeken.' ; 3.3.4 3. Biomarkers voor fibrose vinden
Omdat er geen goede niet invasieve in vivo biomarkers voor fibrose zijn, zullen we de PCTS van doelstelling 1 en 2 gebruiken om biomarkers van orgaanfibrose te vinden.'

5/ Muizen en ratten zijn beide even belangrijk voor het fibrose onderzoek. En om een alternatief aan te bieden voor in vivo fibrose onderzoek zullen de in vitro studies in beide species moeten worden uitgevoerd. Omdat we minder PCTS van muizenorganen kunnen maken zijn we genoodzaakt om meer (fokoverschot) muizen te gebruiken dan ratten.

6/ Omdat we een alternatief willen bieden voor de huidige in vivo fibrose experimenten in knaagdieren, voeren we de in vitro studies ook in knaagdieren uit. Daarnaast bestaan er op dit moment ook geen in vivo fibrose modellen waarin slachthuisdieren (o.a. koeien, varkens en schapen) worden gebruikt. Derhalve kunnen in vitro studies met weefsel afkomstig uit slachthuizen niet worden gecorreleerd met in vivo studies in deze dieren.

7/ Obesitas is een groot probleem in de westerse wereld. Obesitas leidt vaak tot vervetting van de lever, wat vaak hand in hand gaat met een ontsteking, en vormt daarmee de opmaat tot fibrose van de lever. Dit zal in de toekomst de belangrijkste oorzaak zijn van leverfibrose. Om dit te verduidelijken is het volgende aan de tekst (Projectvoorstel dierproeven) toegevoegd:

'3.4.1 2. Ontwikkelen van chronische ziektemodellen in PCTS, die uiteindelijk leiden tot fibrose.'

Een daarvan is de vervetting van de lever. Obesitas is een groot probleem in de westerse wereld. Obesitas leidt vaak tot vervetting van de lever, dit gaat nogal eens samen met een ontsteking en vormt daarmee de opmaat tot fibrose van de lever. Dit zal in de toekomst de belangrijkste oorzaak zijn van leverfibrose.'

8/ Is aangepast in de aanvraagformulieren: Aanvraag Projectvergunning Dierproeven: bij 3.2 en 3.3 NTS: bij 1.1 Projectvoorstel dierproeven: bij 1.3.

9/ Is aangepast in NTS. Het volgende is aan de tekst (NTS) veranderd: '3. Projectbeschrijving "In dit voorstel gaat het om weefsels die direct van het dier afkomstig zijn en slechts beperkte tijd kunnen worden geconserveerd"

- **De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag**

10. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC) **n.v.t.**

- Aard expertise
- Deskundigheid expert
- Datum verzoek
- Strekking van het verzoek
- Datum expert advies
- Advies expert

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Is het project vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet)? Indien van toepassing, licht toe waarom het project niet vergunningplichtig is en of daar discussie over geweest is.

Indien niet vergunningplichtig, ga verder met onderdeel E. Advies.

JA

2. De aanvraag betreft **een nieuwe aanvraag**

3. Is de DEC competent om hierover te adviseren?

JA

4. Geef aan of DEC-leden, met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid, zijn uitgesloten van de behandeling van de aanvraag en het opstellen van het advies. Indien van toepassing, licht toe waarom.

n.v.t.

C. Beoordeling (inhoud)

1. Beoordeel of de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft (*Zie handreiking 'Invulling definitie project'; zie bijlage I voor toelichting en voorbeeld*).

Deze aanvraag heeft een concrete doelstelling en kan getypeerd worden als een project. Het is helder welke handelingen en ongerief individuele dieren zullen ondergaan. De aanvrager heeft helder criteria beschreven op basis waarvan zal worden besloten het project wel of niet te continueren. De DEC vertrouwt erop dat de aanvrager gedurende het project op zorgvuldige wijze besluiten zal nemen over de voortgang van het project en er niet onnodig dieren gebruikt zullen worden. Gezien bovenstaande is de DEC van mening dat de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft.

2. Signaleer of er mogelijk tegenstrijdige wetgeving is die het uitvoeren van de proef in de weg zou kunnen staan. Het gaat hier om wetgeving die gericht is op de gezondheid en welzijn van het dier of het voortbestaan van de soort (bijvoorbeeld Wet dieren en Wet Natuurbescherming).

Voor zover de DEC de mogelijke tegenstrijdigheid kan beoordelen is er geen aanleiding om deze strijdigheid met andere relevante wettelijke bepalingen aanwezig te achten. De DEC wil wel stellen dat deze signaleringsfunctie niet tot de wettelijke taken van de DEC behoort. *Mochten de DEC-RuG signalen bereiken aangaande mogelijke tegenstrijdigheid met wettelijke bepalingen dan zal zij onverwijld de vergunninghouder daarvan op de hoogte stellen.*

3. Beoordeel of de in de projectaanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) aansluit(en) bij de hoofddoelstelling. Nevendoelstellingen van beperkt belang hoeven niet te worden aangekruist in het projectvoorstel.

De doelcategorie sluit aan bij de hoofddoelstelling.

Belangen en waarden

4. Benoem zowel het directe doel als het uiteindelijke doel en geef aan of er een directe en reële relatie is tussen beide doelstellingen. Beoordeel of het directe doel gerechtvaardigd is binnen de context van het onderzoeksveld (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C4; zie bijlage I voor voorbeeld*).

1. **Het directe doel is om de kweekmethode van lever, darm, long en nier PCTS te optimaliseren, het ontwikkelen van chronische ziektemodellen in PCTS, biomarkers voor fibrose vinden en de effectiviteit van (potentiële) antifibrotische middelen te bestuderen. Het uiteindelijke doel is om met PCTS een betere voorspelling te doen welke geneesmiddelen in de mens antifibrotisch zullen zijn, daarnaast het proefdiergebruik in fibrose onderzoek te reduceren, het dierenleed te verminderen en uiteindelijk het gebruik van proefdieren zoveel mogelijk te vervangen.**
Er is (deels) een directe en reële relatie tussen het directe en uiteindelijke doel: door gebruik van PCTS wordt proefdiergebruik teruggedrongen. Het project betreft een fundamenteel en translationeel onderzoek m.b.t. het hiervoor beschreven directe doel; het uiteindelijke doel zal binnen de looptijd van het project naar alle waarschijnlijkheid voor een groot deel niet gehaald worden. De aanvrager heeft duidelijk gemaakt wat dit project kan bijdragen aan het onderzoeksveld en het directe doel is dus gerechtvaardigd binnen de context van het onderzoeksveld.

5. Benoem de belanghebbenden in het project en beschrijf voor elk van de belanghebbenden welke morele waarden in het geding zijn of bevorderd worden (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 2.B en tabel 1; zie bijlage I voor voorbeeld*)

De belangrijkste belanghebbenden in dit fundamentele project zijn de proefdieren, en op langere termijn mensen lijdend aan fibrosering van weefsels/organen

Waarden die voor proefdieren in het geding zijn: de integriteit van de dieren zal worden aangetast, de dieren zullen beperkt worden in hun natuurlijke gedrag en gedurende de proeven zullen de dieren stress ondervinden en ongerief ondergaan.

Waarden die voor mensen bevorderd kunnen worden: wellicht een betere behandeling van fibrose bij chronische ziektes. Hierdoor kan de kwaliteit van

leven verbeterd worden van patiënten.

6. Is er aanleiding voor de DEC om de in de aanvraag beschreven effecten op het milieu in twijfel te trekken?

Voor zover de DEC de beschreven effecten op het milieu kan beoordelen is er geen aanleiding om de in de aanvraag beschreven effecten op het milieu te betrekken. De DEC wil wel stellen dat deze signaleringsfunctie niet tot de wettelijke taken van de DEC behoort. Mochten de DEC-RuG signalen bereiken aangaande mogelijke effecten op het milieu dan zal zij onverwijld de vergunninghouder daarvan op de hoogte stellen.

Proefopzet en haalbaarheid

7. Beoordeel of de kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven voldoende gewaarborgd zijn. Licht uw beoordeling toe. *(Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C5).*

Voor zover de DEC kan beoordelen zijn de kennis en kunde van de onderzoeksgroep adequaat gezien de wetenschappelijke output alsmede de aandacht voor de drie V's

8. Beoordeel of het project goed is opgezet, de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters logisch en helder aansluiten bij de aangegeven doelstellingen en of de gekozen strategie en experimentele aanpak kan leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. Licht uw beoordeling toe. *Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C6).*

De DEC is er van overtuigd dat het projectvoorstel aansluit bij recente wetenschappelijke inzichten en geen hiaten bevat die de bruikbaarheid van de resultaten in de weg zullen staan. De voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters zijn logisch en helder gekozen en sluiten aan bij de aangegeven doelstellingen en de gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen naar de mening van de DEC leiden tot het behalen van de doelstelling in het kader van het project.

Welzijn dieren

9. Geef aan of er sprake is van één of meerdere bijzondere categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren. Beoordeel of de keuze hiervoor voldoende wetenschappelijk is onderbouwd en of de aanvrager voldoet aan de in de Wet op de Dierproeven (Wod). voor de desbetreffende categorie genoemde beperkende voorwaarden. Licht uw beoordeling toe *(Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C1; zie bijlage I voor toelichting en voorbeelden).* **NVT**
10. Geef aan of de dieren gehuisvest en verzorgd worden op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU. Indien niet aan deze minimale eisen kan worden voldaan, omdat het, om redenen van dierenwelzijn of diergezondheid of om wetenschappelijke redenen, noodzakelijk is hiervan af te wijken, beoordeel of dit in voldoende mate is onderbouwd. Licht uw beoordeling toe.

De DEC heeft zich ervan verzekerd dat huisvesting en verzorging volgens de richtlijn gebeurt. Dit op basis van de daartoe strekkende verklaring van zowel de vertegenwoordiger van de vergunninghouder als de aanvrager onder respectievelijk punt 6 van de ondertekening van de aanvraag en punt F van de bijlage.

11. Beoordeel of het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven voor elk dier realistisch is ingeschat en geclassificeerd. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C2*).

Dit lijkt realistisch ingeschat. De DEC vertrouwt erop dat de aanvrager al het mogelijke zal doen om het eventuele ongerief voor de proefdieren te identificeren, te verminderen en waar mogelijk te voorkomen

12. Het uitvoeren van dierproeven zal naast het ongerief vaak gepaard gaan met aantasting van de integriteit van het dier. Beschrijf op welke wijze er sprake is van aantasting van integriteit. (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C2*). (*zie bijlage I voor voorbeeld*).

De integriteit van het dier wordt aangetast door opoffering.

13. Beoordeel of de criteria voor humane eindpunten goed zijn gedefinieerd en of goed is ingeschat welk percentage dieren naar verwachting een humaan eindpunt zal bereiken. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).

Naar de mening van de DEC zijn de humane eindpunten in deze aanvraag niet opportuun omdat alle dieren onder narcose gebracht worden en tijdens narcose getermineerd.

3V's

14. Beoordeel of de aanvrager voldoende aannemelijk heeft gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).

De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. De voorgestelde experimenten zijn ook bedoeld als –op termijn- alternatief voor *in vivo* experimenten.

15. Beoordeel of het aantal te gebruiken dieren realistisch is ingeschat en of er een heldere strategie is om ervoor te zorgen dat tijdens het project met zo min mogelijk dieren wordt gewerkt waarmee een betrouwbaar resultaat kan worden verkregen. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).

Naar de mening van de DEC is het aantal te gebruiken dieren realistisch ingeschat en wel zodanig dat niet meer dan nodig, maar ook niet minder dan nodig dieren worden gebruikt voor het behalen van een betrouwbaar wetenschappelijke resultaat, zulks mede gebaseerd op de door de aanvrager aangeleverde literatuur referenties

16. Beoordeel of het project in overeenstemming is met de vereiste van verfijning van dierproeven en het project zodanig is opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).

De DEC heeft zich ervan verzekerd dat de aanvrager al het mogelijke zal doen om het eventuele ongerief voor de proefdieren te identificeren, te verminderen en waar mogelijk te voorkomen.

17. Beoordeel, indien het wettelijk vereist onderzoek betreft, of voldoende aannemelijk is gemaakt dat er geen duplicatie plaats zal vinden en of de aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie om tijdens de uitvoering van het project te voorkomen dat onnodige duplicatie plaatsvindt. Licht uw beoordeling toe.

Het betreft geen wettelijk vereist onderzoek. Voor zover de DEC kan beoordelen zijn de kennis en kunde van de onderzoeksgroep adequaat en mede gezien het daartoe strekkende antwoord van de aanvrager in de projectaanvraag heeft de DEC reden aan te nemen dat onnodige duplicatie achterwege blijft.

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

18. Geef aan of dieren van beide geslachten in gelijke mate ingezet zullen worden. Indien alleen dieren van één geslacht gebruikt worden, beoordeel of de aanvrager dat in voldoende mate wetenschappelijk heeft onderbouwd. (Zie *Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*; zie *bijlage I* voor voorbeeld).

In de onderhavige projectaanvraag worden mannelijke en vrouwelijke dieren gebruikt. Alhoewel de DEC-RUG vermindering van proefdieren in voorraad gedood toejuicht is zij overigens van mening dat dit aspect met name met de centrale dienst proefdieren en de aanvrager kortgesloten dient te worden daar de DEC niet betrokken is bij de fok en aankoop van proefdieren.

19. Geef aan of dieren gedood worden in kader van het project (tijdens of na afloop van de dierproef). Indien dieren gedood worden, geef aan of en waarom dit noodzakelijk is voor het behalen van de doelstellingen van het project. Indien dieren gedood worden, geef aan of er een voor de diersoort passende dodingsmethode gebruikt wordt die vermeld staat in bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU. Zo niet, beoordeel of dit in voldoende mate is onderbouwd. Licht uw beoordeling toe. Indien van toepassing, geef ook aan of er door de aanvrager ontheffing is aangevraagd (Zie *Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).

Naar de mening van de DEC is dit genoegzaam beschreven in de projectaanvraag door de aanvrager: dieren worden gedood om organen te kunnen uitnemen

20. Indien niet-humane primaten, honden, katten of landbouwhuisdieren worden gedood om niet-wetenschappelijke redenen, is herplaatsing of hergebruik overwogen? Licht toe waarom dit wel/niet mogelijk is.

NVT

NTS

21. Is de niet-technische samenvatting een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd?

Naar de mening van de DEC is zulks het geval.

D. Ethische afweging.

Rechtvaardigen de doelstellingen van het project **"In vitro modellen ter bestudering van fibrose bij chronische ziekten"**, dat gericht is op zowel de verbetering van de behandelmethoden van fibrose bij chronische ziekten en daarmee de vergroting van de kans op herstel bij dergelijke patiënten als op vermindering van het proefdiergebruik het gebruik van met name surplus muizen in een terminaal experiment in de onderhavige aanvraag?

Waarden die voor de proefdieren in het geding zijn: **gering nadeel nog afgezien van de terugdringing van het proefdiergebruik.**

Waarden die voor de doelgroep bevorderd worden: **mogelijk reëel voordeel.**

Algemeen: **vergroting van medische kennis met betrekking tot de behandeling van fibrose leidend tot een verbeterde levensverwachting bij patiënten met een chronische ziekte.**

De DEC-RuG is van mening dat de belangen van de samenleving in het algemeen en de patiënten en hun naasten in het bijzonder binnen het project **"In vitro modellen ter bestudering van fibrose bij chronische ziekten"** zwaarder wegen dan de belangen/waarden van de proefdieren. Voor de betrokken proefdieren leiden deze proeven in een terminaal experiment tot de dood. Zij worden door de experimenten in hun levensduur geschaad. Ten gevolge van de proeven zullen de dieren stress ondervinden voorafgaand aan de narcose.

Indien de doelstellingen bereikt worden, zal dit project echter leiden tot een uitbreiding van medisch-wetenschappelijke kennis over het behandelen van fibrose bij chronische ziekten. Voor de betreffende patiënten is verbetering van hun welzijn en mogelijk uitzicht op herstel van groot belang. Dit verhoogt hun levensverwachting en geeft een betere kwaliteit van leven. Tevens zal de kwaliteit van leven van hun naasten verbeterd worden. Van belang is ook de relevantie van dit onderzoek voor het verminderen van het aantal dierproeven. Vandaar dat de DEC-RuG het onderhavige onderzoek, zowel vanuit wetenschappelijk, translationeel als vanuit maatschappelijk oogpunt, van belang acht.

Het is aannemelijk dat de doelstelling behaald zal worden. De onderzoekers zullen zoveel mogelijk trachten het welzijn van de dieren te bevorderen, waardoor het werkelijke ongerief van de dieren beperkt blijft in relatie tot het te behalen voordeel.

Daarom beantwoordt de DEC-RuG de centrale morele vraag: Rechtvaardigt de doelstelling van het project **"In vitro modellen ter bestudering van fibrose bij chronische ziekten"**, dat gericht is op de verbetering van de behandeling van fibrose, in relatie tot de opoffering van de (surplus)dieren in het voorliggende project bevestigend. Hoewel de DEC-RuG de intrinsieke waarde van het dier onderschrijft en oog heeft voor het te ondergaan ongerief van de proefdieren, weegt het belang van dit project naar haar mening zwaarder zulks mede in relatie tot vermindering van het proefdiergebruik. De DEC-RuG is van mening dat de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters logisch en helder aansluiten bij de aangegeven doelstellingen en dat de gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. De onderzoekers beschikken over de benodigde kennis en technische expertise. Er is geen sprake van duplicatie. In de gekozen strategie wordt op bevredigende wijze tegemoet gekomen aan de vereisten van vervanging, vermindering en verfijning. De DEC-RuG is er van overtuigd dat de aanvrager voldoende maatregelen treft om zowel het ongerief van de dieren als het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken. De DEC-RuG is ervan overtuigd dat er geen alternatieven zijn, waardoor deze dierproef met minder ongerief of met minder, dan wel zonder levende dieren zou kunnen worden uitgevoerd.

Op grond van deze overwegingen beschouwt de DEC-RuG de voorgestelde dierproeven in het projectvoorstel **“In vitro modellen ter bestudering van fibrose bij chronische ziekten”** als ethisch gerechtvaardigd en voorziet de DEC-RuG derhalve het onderhavige projectvoorstel van een positief advies.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

☐ **De DEC adviseert de vergunning te verlenen.**

Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

2. Omschrijf de knelpunten/dilemma's die naar voren zijn gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies zowel binnen als buiten de context van het project (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 4.B*).

N.v.t. De DEC is overigens niet gewoon projectaanvragen buiten de context c.q. haar verantwoordelijkheid en competentie te beoordelen.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Rijksuniversiteit Groningen

A. Deusinglaan 1

9713 AV GRONINGEN



**Centrale Commissie
Dierproeven**

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

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD1050020171290

Bijlagen

2

Datum 6 april 2017

Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 4 april 2017. Het gaat om uw project "In vitro modellen ter bestudering van fibrose bij chronische ziekten". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD1050020171290. Gebruik dit nummer wanneer u contact met de CCD opneemt.

Wacht met de uitvoering van uw project

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

Factuur

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

Meer informatie

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

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

Datum:

6 april 2017

Aanvraagnummer:

AVD1050020171290

Datum:
6 april 2017
Aanvraagnummer:
AVD1050020171290

Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: 10500
Naam instelling of organisatie: Rijksuniversiteit Groningen
Naam portefeuillehouder of
diens gemachtigde: [REDACTED]
KvK-nummer: 1179037
Straat en huisnummer: A. Deusinglaan 1
Postcode en plaats: 9713 AV GRONINGEN
IBAN: NL45ABNA0474567206
Tenaamstelling van het
rekeningnummer: Rijksuniversiteit Groningen

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

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

Over uw aanvraag

Wat voor aanvraag doet u?

- ☒ Nieuwe aanvraag
☐ Wijziging op een (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
☐ Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn

Datum:

6 april 2017

Aanvraagnummer:

DEC-050020171290

Over uw project

Geplande startdatum:

1 mei 2017

Geplande einddatum:

1 mei 2022

Titel project:

In vitro modellen ter bestudering van fibrose bij chronische ziekten

Titel niet-technische samenvatting:

In vitro modellen ter bestudering van fibrose bij chronische ziekten

Naam DEC:

DEC-RUG

Postadres DEC:

A. Deusinglaan 1, [REDACTED]

E-mailadres DEC:

secrdec.umcg@umcg.nl

Betaalgegevens

De leges bedragen:

€ 1035,-

De leges voldoet u:

na ontvangst van de factuur

Checklist bijlagen

Verplichte bijlagen:

- ☒ Projectvoorstel
☒ Beschrijving Dierproeven
☒ Niet-technische samenvatting

Overige bijlagen:

- ☒ DEC-advies

Ondertekening

Naam:

[REDACTED]

Functie:

[REDACTED]

Plaats:

Groningen

Datum:

4 april 2017



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Rijksuniversiteit Groningen

A. Deusinglaan 1
9713 AV GRONINGEN
[Barcode]

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

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD1050020171290
Bijlagen
2

Datum 6 april 2017
Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 6 april 2017
Vervaldatum: 6 mei 2017
Factuurnummer: 171290

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD1050020171290	€ 1035,00

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL29INGB 070.500.1512 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 93144, 2509 AC te 's Gravenhage.

**Centrale Commissie Dierproeven**

> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Rijksuniversiteit Groningen

A. Deusinglaan 1
9713 AV GRONINGEN
[Barcode]

**Centrale Commissie
Dierproeven**

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

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD1050020171290

Bijlagen

1

25 APR 2017

Datum 24 april 2017

Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [Redacted]

Op 4 april 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "In vitro modellen ter bestudering van fibrose bij chronische ziekten" met aanvraagnummer AVD1050020171290. 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). Hierbij gelden de voorwaarden zoals genoemd in de vergunning.

De algemene voorwaarde(n) zijn opgenomen op grond van artikel 1d lid 4, artikel 10a1 lid 2, artikel 10 lid 2 en/of artikel 10a3 van de wet.

U kunt met uw project "In vitro modellen ter bestudering van fibrose bij chronische ziekten" starten. De vergunning wordt afgegeven van 1 mei 2017 tot en met 30 april 2022. Deze termijn is anders dan in uw aanvraag, omdat een vergunning een looptijd van maximaal 5 jaar kan hebben.

Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie DEC-RUG gevoegd. Dit advies is opgesteld op 4 april 2017. 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. Dit advies van de commissie nemen wij over,

inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering. Er worden aanvullende algemene voorwaarde(n) gesteld.

Het DEC-advies en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving zijn de grondslag van dit besluit.

Datum:

24 april 2017

Aanvraagnummer:

AVD1050020171290

Bezwaar

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

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

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

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

Voor de behandeling van een voorlopige voorziening is griffierecht verschuldigd. Op

<http://www.rechtspraak.nl/Organisatie/Rechtbanken/Pages/default.aspx> kunt u zien onder welke rechtbank de vestigingsplaats van de aanvrager valt.

Meer informatie

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

Centrale Commissie Dierproeven



Algemeen Secretaris

Bijlagen:

- Vergunning
- Hiervan deel uitmakend:
 - DEC-advies
 - Weergave wet- en regelgeving



Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de Dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan
Naam: Rijksuniversiteit Groningen
Adres: A. Deusinglaan 1
Postcode en plaats: 9713 AV GRONINGEN
Deelnemersnummer: 10500

deze projectvergunning voor het tijdvak 1 mei 2017 tot en met 30 april 2022, voor het project "In vitro modellen ter bestudering van fibrose bij chronische ziekten" met aanvraagnummer AVD1050020171290, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC-RUG. Er worden aanvullende algemene voorwaarde(n) gesteld.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is [REDACTED]

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 4 april 2017
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per digitale indiening op 4 april 2017;
 - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen per digitale indiening op 4 april 2017;
 - c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 4 april 2017, ontvangen op 4 april 2017.

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
3.4.4.1 Het verzamelen van organen uit verschillende diersoorten om in vitro chronische ziekten en fibrose te bestuderen				
	Muizen (Mus musculus) /	1.000	Terminaal	

Voorwaarden

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

In artikel 10, lid 1 sub a van de wet, wordt bepaald dat het verboden is een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is. Nieuwe onderzoeken naar alternatieven kunnen tot gevolg hebben dat inzichten en/of omstandigheden van het aangevraagde project in de vergunningsperiode wijzigen, gedurende de looptijd van deze vergunning. Indien bovenstaande zich voordoet dient aanvrager dit in afstemming met de IvD te melden bij de CCD.

Aanvraagnummer:
AVD1050020171290

De CCD kan in een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarde wijzigen of intrekken.



Aanvraagnummer:
AVD1050020171290

Weergave wet- en regelgeving

Dit project en wijzigingen

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

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

Aanvraagnummer:
AVD1050020171290

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.

Uit artikel 13d 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 13c 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.

De Minister heeft vrijstelling ontheffing verleend volgens artikel 13c, die de afwijkende methode van doden op basis van wetenschappelijke motivering ten minste even humaan acht als de in de richtlijn opgenomen passende methoden.