

Inventaris Wob-verzoek W17-12									
nr.	documenten NTS20171944	wordt verstrekt				weigeringsgronden			
		reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1
1	Aanvraagformulier				x		x	x	
2	Projectvoorstel				x		x	x	
3	Niet-technische samenvatting	x							
4	Bijlage beschrijving dierproeven				x			x	
5	DEC-advies				x			x	
6	Ontvangstbevestiging				x		x	x	
7	Verzoek aanvulling aanvraag				x		x	x	
8	Reactie verzoek aanvulling				x		x	x	
9	Advies CCD		x						x
10	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>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in 11500 <input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen																
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	<table border="0"> <tr> <td>Naam instelling of organisatie</td> <td>UMC Utrecht</td> </tr> <tr> <td>Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>KvK-nummer</td> <td>30244197</td> </tr> <tr> <td>Straat en huisnummer</td> <td>Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht</td> </tr> <tr> <td>Postbus</td> <td>12007</td> </tr> <tr> <td>Postcode en plaats</td> <td>3501AA Utrecht</td> </tr> <tr> <td>IBAN</td> <td>NL27INGB0000425267</td> </tr> <tr> <td>Tenaamstelling van het rekeningnummer</td> <td>Universiteit Utrecht</td> </tr> </table>	Naam instelling of organisatie	UMC Utrecht	Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[REDACTED]	KvK-nummer	30244197	Straat en huisnummer	Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht	Postbus	12007	Postcode en plaats	3501AA Utrecht	IBAN	NL27INGB0000425267	Tenaamstelling van het rekeningnummer	Universiteit Utrecht
Naam instelling of organisatie	UMC Utrecht																	
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[REDACTED]																	
KvK-nummer	30244197																	
Straat en huisnummer	Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht																	
Postbus	12007																	
Postcode en plaats	3501AA Utrecht																	
IBAN	NL27INGB0000425267																	
Tenaamstelling van het rekeningnummer	Universiteit Utrecht																	
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>	<table border="0"> <tr> <td>(Titel) Naam en voorletters</td> <td>[REDACTED]</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.</td> </tr> <tr> <td>Functie</td> <td>Onderzoeker</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Afdeling</td> <td>[REDACTED]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Telefoonnummer</td> <td>[REDACTED]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>E-mailadres</td> <td>[REDACTED]</td> <td></td> </tr> </table>	(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.	Functie	Onderzoeker		Afdeling	[REDACTED]		Telefoonnummer	[REDACTED]		E-mailadres	[REDACTED]		
(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.																
Functie	Onderzoeker																	
Afdeling	[REDACTED]																	
Telefoonnummer	[REDACTED]																	
E-mailadres	[REDACTED]																	
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	<table border="0"> <tr> <td>(Titel) Naam en voorletters</td> <td>[REDACTED]</td> <td><input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.</td> </tr> <tr> <td>Functie</td> <td>[REDACTED]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Afdeling</td> <td>[REDACTED]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Telefoonnummer</td> <td>[REDACTED]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>E-mailadres</td> <td>[REDACTED]</td> <td></td> </tr> </table>	(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.	Functie	[REDACTED]		Afdeling	[REDACTED]		Telefoonnummer	[REDACTED]		E-mailadres	[REDACTED]		
(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.																
Functie	[REDACTED]																	
Afdeling	[REDACTED]																	
Telefoonnummer	[REDACTED]																	
E-mailadres	[REDACTED]																	

- 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 *Melding Machtiging* mee met deze aanvraag

Nee

2 Over uw aanvraag

- 2.1 Wat voor aanvraag doet u?

Nieuwe aanvraag > Ga verder met vraag 3

Wijziging op (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn

Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.2

Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn

Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.3

- 2.2 Is dit een *wijziging* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor verleend is?

Ja > Beantwoord dan in het projectplan en de niet-technische samenvatting alleen de vragen waarop de wijziging betrekking heeft en onderteken het aanvraagformulier

Nee > Ga verder met vraag 3

- 2.3 Is dit een *melding* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor is verleend?

Nee > Ga verder met vraag 3

Ja > Geef hier onder een toelichting en ga verder met vraag 6

3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?

Startdatum 1 - 7 - 2017

Einddatum 30 - 6 - 2022

- 3.2 Wat is de titel van het project?

The role of dendritic cells in experimental sialadenitis as a model for Sjogren's syndrome

- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?

De rol van dendritische cellen in een muismodel voor het syndroom van Sjogren

- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?

Naam DEC DEC Utrecht

Postadres Postbus 85500 3508 GA Utrecht

E-mailadres dec-utrecht@umcutrecht.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.
 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

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

Datum

Handtekening

Utrecht



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.

Het primair syndroom van Sjögren (pSS) is een reumatische auto-immuunziekte met als primaire target orgaan de traan- en speekselklieren. pSS komt voor bij een geschatte 0.5% van de populatie in de westerse wereld. Patiënten ervaren droogte van de mond en ogen en een debilerende vermoeidheid. Daarnaast kunnen ook manifestaties buiten de speekselklieren optreden, zoals artritis, en is er een vergrote kans op het ontstaan van een lymfoom bij deze patiënten. Er is op dit moment alleen symptoombestrijding met kunstmatige tranen of speeksel en behandeling van extra-glandulaire manifestaties mogelijk voor deze groep patiënten, ondanks een grote hoeveelheid clinical trials met biologicals in de laatste jaren [Nocturne et al. 2016].

Dendritische cellen (DC) zijn immuuncellen die in het centrum van de ontstekingsrespons staan en een essentiële link vormen tussen het innate en het adaptive immuunsysteem. Ondanks het feit dat deze cellen een relatief klein onderdeel van het totale aantal immuuncellen vormen (nog geen procent van de leukocyten in het perifere bloed) worden ze gezien als enorm invloedrijke cellen bij een immuunrespons, omdat elke DC grote hoeveelheden T- en B-cellen kan activeren en grote hoeveelheden cytokines kan produceren. Er zijn een aantal subsets van DCs, het meest duidelijke gedefinieerd hiervan zijn de plasmacytoïde DCs (pDCs), en twee typen classical DCs (cDCs). pDCs produceren grote hoeveelheden aan Interferon-alpha (IFN- α), wat betrokken is bij de afweer tegen virussen maar ook bij verschillende auto-immuunziekten een rol lijkt te spelen. De cDCs voeren vooral de klassieke functies die aan DCs worden toegeschreven uit, waaronder het activeren van antigen-specifieke T-cellen. cDC1s activeren vooral via cross-presentation de CD8+ cytotoxische T-cellen terwijl de cDC2s vooral de CD4+ T-helper cellen activeren.

Vanuit andere (reumatische) auto-immuunziekten weten we dat DCs lokaal een grote rol kunnen spelen bij chronische ontsteking: [redacted] heeft eerder laten zien dat DCs uit het gewricht van patiënten met reumatoïde artritis enorm potent zijn in het activeren van T-cellen en een grote verscheidenheid aan cytokines en chemokines produceren, die immuuncellen aantrekken en activeren [Moret et al. 2014, Hillen et al. 2017]. In pSS is de rol van DCs echter sterk onderbelicht. We weten dat er minder DCs aanwezig zijn in het bloed van pSS patiënten tov. gezonde controles [Vogelsang et al. 2012] en dat er (geactiveerde) DCs aanwezig zijn in de speekselklieren van patiënten [Gottenberg et al. 2005; Bikker et al. 2010, Vogelsang et al. 2012]. Daarnaast heeft een recent artikel laten zien dat pDCs uit de circulatie van pSS patiënten geactiveerd zijn door IFN- α en TLR-liganden [Maria et al. 2016]. Onze groep heeft de afgelopen jaren veel geïnvesteerd in het in kaart brengen van twee DC subsets in pSS patiënten: We hebben pDCs en cDC2s uit het bloed van pSS patiënten gedetailleerd in kaart gebracht met behulp van [redacted] en hebben een groot aantal processen en pathways gevonden die in deze cellen gedysreguleerd zijn. Zo zien we naast de eerder gepubliceerde verhoogde IFN- α activatie in pDCs ook verschillen in processen die zijn betrokken bij [redacted]. Daarnaast kunnen we de verschillen die we in de circulerende DCs vinden linken aan de lokale ontsteking omdat er gepaard speekselklierweefsel beschikbaar is van deze patiënten. Hierin hebben we met onder andere whole-tissue RNA-sequencing en epigenetic cell-counting een gedetailleerd profiel van de ontsteking gecreëerd.

Er is dus veel indirect bewijs voor een belangrijke rol van deze cellen in de pathogenese van pSS. Wat echter nog niet bekend is, is wat voor rol DCs daadwerkelijk spelen in de ziekte. Een groot obstakel hierbij is dat deze cellen lokaal op de plek van ontsteking zeer moeilijk te bestuderen zijn, zowel omdat er weinig tot geen weefsel beschikbaar is voor onderzoek en omdat het om zeer zeldzame cellen gaat. In dit project willen we bekijken wat de rol is van de verschillende DC subsets in een virus-geïnduceerd muis model voor pSS. Daarnaast willen we dit model gebruiken om de rol van specifieke eiwitten die uit ons humane werk naar voren komen te bestuderen.

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?

Gedurende de jaren dat dit project loopt willen we twee dingen bereiken: Ten eerste willen we met behulp van het adenovirus-cannulatie model voor experimentele sialadenitis (ontsteking van de speekselklieren) de rol van de verschillende subsets van DCs in het ontstaan van ontsteking en droogte in dit model achterhalen. Dit omvat zowel de rol van deze cellen bij het aantrekken en activeren van lymfocyten in de [redacted] van het model, als de rol bij het ontstaan van ectopische kliercentra (kliercentra die buiten lymfoïde organen ontstaan), autoantistof-productie en droogte in de latere tijdstippen van het model, die het beeld wat gezien wordt bij pSS patiënten recapituleren. Als tweede willen we met behulp van dit model de functionele relevantie van een aantal van de targets die we in DCs van patiënten hebben ontdekt achterhalen. Door een specifiek gen uit te knocken in een DC subset of een inhibitor van een target toe te dienen kunnen we heel gericht onderzoeken wat *in vivo* de functionele relevantie van een target is. Het effect van de knock-out/inhibitie van een target of pathway zal helpen bij het identificeren van de meest therapeutisch interessante targets voor vervolgonderzoek en het benodigde proof-of-concept leveren om vervolgonderzoek op te baseren.

3.3 Belang

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

Tot nu toe zijn de clinical trials met biologicals in pSS allemaal gefocust geweest op T-cellen en B-cellen, naar het voorbeeld van reumatoïde artritis waar deze therapieën erg goed werken. Deze trials zijn echter voor de primaire symptomen (droogte en vermoeidheid) van pSS gefaald en het is duidelijk dat nieuw perspectief nodig is voor effectieve behandeling van deze patiëntengroep. Als onze hypothese klopt en DCs een belangrijke rol spelen bij de ontsteking in pSS dan levert dit een nieuw celtype op als therapeutische mogelijkheid voor deze patiënten. Daarnaast kan [redacted]

3.4 Onderzoeksstrategie

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

Ter beantwoording van onze onderzoeksvragen willen we in de muis het adenovirus (Adv) cannulatiemodel gebruiken. Hierbij wordt een muis onder narcose gebracht en wordt onder een microscoop met behulp van een 0.1mm grote cannule replicatie-deficiënt adenovirus direct in de submandibulaire speekselklieren gebracht. Het totale experiment duurt maximaal 28 dagen, waarna een beeld dat lijkt op pSS ontstaat, inclusief droogte van de gecannuleerde speekselklieren, systemische productie van auto-antistoffen in 75% van de gecannuleerde muizen, en het ontstaan van ectopische kliercentra in de speekselklieren [Bombardieri, Barone et al. 2012].

Aanvragen heeft eerder onderzocht of DCs in dit model een rol spelen en het model aan te leren. Onze preliminaire data laten zien dat de drie geanalyseerde DC subsets (pDCs, cDC1s, cDC2s) [redacted] We hebben laten zien dat twee van deze subsets de speekselklieren [redacted]; de cDC2s en pDCs. We zijn er dus zeker van dat deze cellen te bestuderen zijn in het gekozen model. Daarnaast hebben we preliminaire data gegenereerd die laat zien dat de [redacted] als de [redacted] wordt voorkomen, een eerste indicatie dat deze cellen inderdaad een rol spelen in het ontstaan van inflammatie in dit model.

Als eerste zullen we de rol van DCs in het ontstaan van de speekselklierontsteking verder onderzoeken. Hiervoor zullen we de aantallen en het fenotype van de drie genoemde DC subsets in de speekselklieren en draining cervicale lymfnodes gedurende het model in detail onderzoeken. Op verschillende tijdstippen gedurende het model worden muizen gedood en worden de beide speekselklieren en draining lymfnodes uit de muis gehaald. Afhankelijk van de vraagstelling worden deze opgeslagen voor immunohistochemie of enzymatisch gedigesteerd waarna met behulp van FACS de verschillende subsets worden geanalyseerd. Daarnaast kunnen we met flowsort de DC subsets isoleren en met behulp van oa.

RT-qPCR en westernblot de cellen in kaart brengen. De andere immuuncelsubsets zijn eerder onderzocht in oa. ██████████ en deze cellen worden hier buiten beschouwing gelaten. Daarnaast willen we met behulp van transgeen/knock-out dieren naar het effect van het afwezig zijn van de verschillende DC subsets dan wel bepaalde functies van de DCs, zoals antigen-presentatie of co-stimulatie. Hierbij kijken we ook naar de aantallen en fenotypes van de andere immuuncellen, waaronder de T cellen waarop we de meest belangrijke effecten verwachten aangezien DCs kritisch zijn voor het activeren van deze cellen.

Als tweede willen we targets die naar voren zijn gekomen in ons humane onderzoek testen in het model. Er zal een go-no-go beslissing plaatsvinden voordat we aan dit deel beginnen: We zullen afwachten totdat we robuuste data genereren in het eerste deel die laten zien dat DCs een rol spelen in de ontsteking in het model. Pas als deze data er zijn zullen we beginnen aan het tweede deel van de aanvraag. We spenderen erg veel tijd en energie aan de voorselectie van deze targets: we kijken naar geïsoleerde celsubsets in plaats van verzamelgroepen (bv. perifere bloed mononucleaire cellen of totale DCs) en verzamelen meerdere data lagen, waaronder ██████████, en zijn alleen geïnteresseerd in die targets die in meerdere van deze lagen terugkomen en die op basis van de literatuur relevant lijken te zijn. Daarnaast gebruiken we uitgebreide ██████████ om te bepalen welke mediators kritisch zijn voor de veranderingen die we in de DCs van de patiënten zien.

We zullen dus targets testen die:

- Duidelijke verschillen laten zien in verschillende data lagen (bijvoorbeeld zowel verhoogd op ██████████ en ook veranderingen in de ██████████ laten zien)
- In onze computational modellen een belangrijke rol spelen in disregulatie van pathways in de cel (denk aan eiwitten die middenin de aangetaste pathways staan en dus niet alleen als gevolg van andere veranderingen in de cel veranderd zijn in patiënten maar waarschijnlijk een van de primaire oorzaken zijn)
- Op basis van de literatuur en/of onze eigen *in vitro* experimenten een relevante rol spelen in de biologie van de DC en de ontsteking in de patiënt.
- Deze criteria worden per werkprotocol getoetst door de IVD.

Op deze manier optimaliseren we de kans dat de gekozen targets een relevante rol spelen *in vivo*. Afhankelijk van de uiteindelijk geselecteerde targets zullen we in muizen die hiervoor transgeen/knock-out zijn, dan wel behandeld worden met een inhibitor tegen deze targets, kijken naar de aantallen en het fenotype van de DCs en de andere immuuncel subsets zoals hierboven beschreven.

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

Het project bestaat uit twee onderdelen, die beiden dezelfde type dierproef gebruiken: het Adv-cannulatie model.

Als eerste willen we verder onderzoeken wat de rol van de verschillende subsets DCs precies is tijdens het ontstaan van het model. Hierbij kijken we naar de aantallen en fenotype van de DCs gedurende het model. Daarnaast kijken we in een aantal transgeen/knockout dieren wat het effect is van het afwezig zijn van de verschillende DC subsets dan wel bepaalde functies van de DCs, zoals antigen-presentatie of co-stimulatie.

Als tweede willen we het model gebruiken om targets te onderzoeken die verschillend tot expressie komen in DCs van patiënten met pSS tov. gezonde controles. Hierbij bekijken we het effect van veranderingen in de expressie of functie van deze targets in een transgeen/knockout dier of na behandeling afhankelijk van de specifieke targets.

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.

Het eerste onderdeel van ons onderzoek is essentieel om te kunnen beginnen aan het tweede deel. Als de DCs geen relevante functie hebben in dit model (wat we niet verwachten, omdat het in tegenstrijd is

met onze preliminaire data) dan is het model niet bruikbaar om de functionele consequentie van de in patiënten gevonden genen die gedisreguleerd zijn te testen. We zullen alleen aan het tweede deel beginnen als we onze preliminaire data kunnen valideren en goede aanwijzingen hebben dat de DCs inderdaad belangrijk zijn in het ontstaan van de pSS-achtige symptomen in het model.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	Adenovirus cannulatie model
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.	11500	
1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.	UMC Utrecht	
1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.	Volgnummer	Type dierproef
	1	Muis Adv-cannulatie

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.

We kiezen voor het adenovirus (Adv)-cannulatie model voor experimentele sialadenitis in de muis omdat dit een van de weinige modellen voor het primair syndroom van Sjögren (pSS) is dat niet spontaan is, maar geïnduceerd. Dit staat ons toe om ook de [redacted] de inflammatoirespons te bestuderen, waarin we verwachten dat DCs een belangrijke rol spelen. Daarnaast recapituleert het de belangrijkste onderdelen van pSS, waaronder droogte, speekselklier ontsteking met focale lymfocyttaire infiltratie, ontwikkeling van autoantistoffen en het ontstaan van ectopische kliercentra. Dit laatste is in patiënten een belangrijke voorspeller voor het ontstaan van lymfoom, wat de meest serieuze complicatie is van deze ziekte.

Primaire uitkomstparameters zijn infiltratie van lymfocyten op verschillende tijdstippen (gemeten met FACS; absolute en relatieve aantallen), het ontstaan van lymfocyttaire aggregaten (gemeten met immunohistochemie) en ectopische kliercentra (gemeten met immunohistochemie en immunofluorescentie), het ontstaan van autoantistoffen (gemeten met ELISA).

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.

De dieren worden eenmalig gecannuleerd in één of beide submandibulaire speekselklieren met een replicatie deficient adenovirus. Dit gebeurt onder algehele narcose. De dieren krijgen subcutaan warme saline geïnjecteerd vlak na de operatie om uitdroging te voorkomen. In het tweede deel van het project waarbij verschillende targets worden getest zal een deel van de muizen geïnjecteerd worden. Afhankelijk van het te testen target zullen frequentie en locatie van injectie verschillen. Een aantal dieren wordt niet gecannuleerd en dient als negatieve controle (T=0) of wordt doodgemaakt vlak voor de cannulatie voor het opzetten van het model of het trainen van personeel.

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

We investeren zeer veel tijd in de selectie van de targets om te testen en zorgen ervoor dat er zeer sterke aanwijzingen voor relevantie zijn voordat targets worden getest in vivo. Daarnaast gebruiken we de speekselklieren aan beide kanten van dezelfde muis als een separate experimentele eenheid dan wel interne controle, wat een reductie in het aantal gebruikte muizen geeft.

Met de eerder opgedane ervaring weten we dat we met $n=12$ speekselklieren per groep duidelijke verschillen kunnen waarnemen in [REDACTED] en eventuele effecten op [REDACTED]. Daarnaast zijn relevante verschillen in de primaire uitkomstparameters met deze n -waarde ook te detecteren. Omdat we de beide speekselklieren als losse experimentele eenheid gebruiken betekent dit dat we $n=6$ muizen per experimentele groep nodig hebben.

B. De dieren

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

We gebruiken vrouwelijke muizen van tussen de 8 en 12 weken oud in onze experimenten. Een deel hiervan is transgeen dan wel knock-out. pSS is zeer ongelijk verdeeld tussen mannen en vrouwen, met een man:vrouw ratio van 1:9. Daarnaast is het model bij mannelijke dieren veel minder consistent dan het bij de vrouwelijke dieren is, en er is veel grotere spreiding in alle afleesparameters. Daarom kiezen we ervoor om alleen vrouwelijke dieren te gebruiken.

Als allereerste willen we een aantal muizen gebruiken om het model in Utrecht op te zetten. Daarnaast willen we muizen aanvragen voor het trainen van maximaal drie nieuwe medewerkers (Analisten/OIOs) de komende vijf jaar. Dit zal deels gebeuren met surplus muizen die dood worden gemaakt vlak voor de cannulatie (20 muizen voor opzetten plus 20 per medewerker voor training), en die worden gecannuleerd met inkt zodat meteen visueel duidelijk is of het cannuleren is gelukt. Verder hebben we voor het opzetten van het model 20 muizen nodig die volgens normaal protocol worden gecannuleerd om te controleren of de ontsteking zo verloopt als verwacht. Voor het trainen van nieuwe medewerkers zijn per medewerker 10 dieren nodig die volgens normaal protocol worden gecannuleerd. In totaal vragen we voor dit deel dus $20+20 \times 3 = 80$ surplus muizen aan en daarnaast $20+3 \times 10 = 50$ muizen aan.

We verwachten voor het eerste gedeelte (onderzoeken rol DCs in model) de komende vijf jaar 12 experimenten te doen. Hierbij kijken we naar de aantallen en het fenotype van de DCs in de speekselklieren en lymfe klieren met FACS, het effect van DC functie op het verloop van het model door te kijken naar antigen presentatie en celmigratie, en naar het effect van het [REDACTED]. Hiervoor gebruiken we per experiment 1 groep (cannulatie) en 8 tijdspunten (inclusief $T=0$ als negatieve controle). Dit komt neer op 1 groep \times 8 tijdspunten \times 12 experimenten met 6 muizen per groep = 576 muizen.

Voor het tweede deel (testen targets) verwachten we de komende vijf jaar 5 targets te testen. Per te testen target hebben we, afhankelijk van de opzet, maximaal 3 experimentele groepen nodig (cannulatie, cannulatie + behandeling compound, cannulatie + behandeling compound + specificiteit controle [bv. blocking antibody]), met vijf tijdspunten per groep (inclusief $T=0$ als controle). Deze zullen allen 2 keer gerund moeten worden voor het verzamelen van genoeg materiaal: We hebben één speekselklier nodig voor de analyse van de primaire uitkomstparameters met immunohistochemie/fluorescentie, en een tweede klier voor de gedetailleerde analyse van de DCs met FACS/ flow-sort. Dit komt neer op 3 groepen \times 5 tijdspunten \times 2 experimenten van 6 muizen/groep = 180 muizen per target. 180×5 targets = 900 muizen.

Het virus waarmee we cannuleren wordt door onszelf in batches geproduceerd die elk voor zo'n 50 muizen gebruikt kunnen worden. Elke nieuwe virus batch moet eerst getest worden voordat er experimenten mee worden gedaan. Hierbij kijken we naar het verloop van de lokale ontsteking en de influx van de DCs. Hiervoor gebruiken we 3 muizen en 1 negatieve controle muis. In totaal hebben we hier dus in totaal (exclusief de 80 muizen die met inkt worden gecannuleerd) $(50+576+900)/50 = 31$. 31×4 muizen per test = 124 muizen voor nodig.

In totaal is dit $80+50+576+900+124 = 1730$ muizen, waarvan 80 surplus.

Wat betreft de te gebruiken knock-out en transgene dieren: Omdat de te testen targets nog vastgesteld moeten worden kunnen we momenteel nog geen inschatting geven van het ongerief dat deze dieren door de genetische veranderingen ondervinden. Het ongerief van de te gebruiken knock-out/transgene dieren zal in overleg met de IVD worden vastgesteld en het ongerief zal nooit de maximale ernst van het ongerief zoals in het project beschreven (matig tgv. wakker worden uit anesthesie) overschrijden.

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.

De 80 muizen die worden gecannuleerd met inkt voor het opzetten van het model en trainen van nieuwe werknemers worden doodgemaakt voor de cannulatie. Alleen de leeftijd en het gewicht van deze muizen maakt uit, het gaat hier puur om de mechaniek van het cannuleren van de speekselklier. Dit kunnen vrouwelijke surplus muizen zijn van alle strains met een gewicht van rond de 20 gram met een fenotype dat geen effect heeft op de hoedanigheid van de speekselklieren.

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.

1. We investeren zeer veel tijd in de selectie van de targets om te testen en zorgen ervoor dat er zeer sterke aanwijzingen voor relevantie zijn voordat targets worden getest in vivo. Een deel van de vervanging bestaat uit het uitvoeren van in vitro experimenten met de targets voordat deze in de muizen worden getest. We kijken bijvoorbeeld naar de *in vitro* effecten van knock-out van de targets met behulp van CRISPR-Cas.
2. We gebruiken de speekselklieren aan beide kanten van dezelfde muis als een separate experimentele eenheid dan wel interne controle, wat een reductie in het aantal gebruikte muizen geeft.
3. Door alleen vrouwelijke dieren te gebruiken en zo de spreiding te minimaliseren kunnen we kleinere groepen gebruiken. Daarnaast geeft dit een betere translatie naar de patiëntenpopulatie, die vooral uit vrouwen bestaat.
4. We gaan alleen aan het tweede deel beginnen wanneer we robuuste data genereren in het eerste deel die laten zien dat DCs een rol spelen in de ontsteking in het model. Daarom zijn we er zeker van dat de uitgevoerde experimenten nuttige informatie op zullen leveren.
5. De doelstellingen van dit onderzoek kunnen niet gehaald worden zonder het gebruik van proefdieren, omdat de complexe interacties tussen immuuncellen onderling en die met het weefsel op dit moment nog niet goed genoeg nagebootst. Hierdoor kunnen we niet alle benodigde informatie uit *in vitro* onderzoek halen. We combineren dit onderzoek met *in vitro* analyses van de DCs en de targets waar mogelijk om zo weinig mogelijk dieren te gebruiken.

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

De dieren worden onder volledige anesthesie gebracht gedurende de speekselklier cannulatie, met perioperatieve pijnbestrijding. Ze ondervinden geen zichtbare last van het cannuleren.

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 model wordt uitgevoerd door slechts [REDACTED] Er is geen sprake van duplicatie van dierproeven.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

Perioperatieve pijnstilling.; vlak voor cannulatie injectieanesthesie. Muizen worden tijdens en tot een aantal uren na de cannulatie goed in de gaten gehouden.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Wellicht treedt droogte van de mond op, dit is niet aan de muizen af te lezen.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

De cannulatie leidt direct tot minder speekselproductie.

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.

Algemene klinische verschijnselen worden dagelijks gemonitord (houding, gedrag, vachtverzorging, voedingstoestand, etc.). Indien deze algemene klinische verschijnselen duiden op meer ongerief dan vooraf ingeschat en voordat ernstig ongerief zou kunnen ontstaan, dan is het HEP bereikt. Als de muis dagelijks wordt gewogen, is het HEP bereikt bij een gewichtsverlies van 15 % in 2 dagen, of 20% gewichtsverlies t.o.v. het normaalgewicht, of op een ander moment in nauw overleg met dierversorger, proefdierdeskundige, IvD.

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

<1%

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.

90% matig: wakker worden uit anesthesie. 10% licht: dieren voor opzetten model/training en als controle groep, worden doodgemaakt voor begin cannulatie.

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.

Aantal en fenotype van de immuuncellen in de speekselklieren en lymphnodes zijn een belangrijke uitleesparameter in deze experimenten. Het is niet mogelijk om deze uit de muis te halen zonder de muis hiervoor te doden.

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

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer : 2017.II.514.012
2. Titel van het project : The role of dentritic cells in experimental sialadenitis as a model for Sjogren's syndrome.
3. Titel van de NTS : De rol van dendritische cellen in een muismodel voor het syndroom van Sjögren.

4. Type aanvraag:

- nieuwe aanvraag projectvergunning
 wijziging van vergunning met nummer :

5. Contactgegevens DEC

Naam DEC : DEC Utrecht
Telefoonnummer contactpersoon : 088 – 75 59 247
Emailadres contactpersoon : dec-utrecht@umcutrecht.nl

6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):

- ontvangen door DEC: 06-04-2017
 aanvraag compleet:
 in vergadering besproken: 19 april 2017
 anderszins behandeld:
 termijnonderbreking(en) van / tot : 25-04-2017/10-05-2017
 besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met max. 15 werkdagen:
 aanpassing aanvraag:
 advies aan CCD: 18-05-2017

7. De aanvraag is afgestemd met de IvD en deze is hiermee akkoord.

8. Eventueel horen van aanvrager nvt

- Datum:
- Plaats:
- Aantal aanwezige DEC-leden:
- Aanwezige (namens) aanvrager:
- Gestelde vragen en verstrekte antwoorden:
- Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag.

9. Correspondentie met de aanvrager

- Datum vragen: 25-04-2017
- Datum antwoord: 10-05-2017

Gestelde vragen en antwoorden: Beste leden van de DEC,

Projectvoorstel

- 3.2 Doel: De DEC raadt u aan namen uit de aanvraag te houden.

Ik heb de namen die in de aanvraag stonden verwijderd.

- 3.4 Onderzoeksstrategie: De DEC zou graag meer weten over de aard en de beschikbaarheid van de transgene en knock-out muizen die gebruikt worden. En leidt de knock-out tot extra ongerief?

Dit is een lastige vraag, omdat de targets nog geïdentificeerd moeten worden. In overleg met de IVD heb ik in de bijlage beschrijving dierproeven onder B een paragraaf opgenomen waarin wordt vermeld dat het ongerief van de te gebruiken knock-outs/transgene dieren in overleg met de IVD wordt vastgesteld en dat dit nooit het ongerief zoals in de aanvraag vermeld (matig) zal overschrijden.

Bijlage 1

- J. Humane eindpunten: Hier staat muis/rat genoemd. De 'rat' graag verwijderen.
Verwijderd.

Niet Technische Samenvatting

- 3.5 Indeling dierproeven naar de verwachte ernst: De percentages die genoemd worden wijken af van de percentages bij onderdeel K in de bijlage. Daarnaast heeft u het over gering ongerief i.p.v. licht ongerief. Graag wijzigen.

Verwachte ernst in beide formulieren aangepast en consistent gemaakt.

- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.

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

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

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Het project is vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet).
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag.
3. De DEC is competent om hierover te adviseren.
4. Er is een DEC-lid betrokken bij het betreffende project. Hierbij dient te worden opgemerkt dat deze aanvraag is behandeld in afwezigheid van het DEC-lid.

C. Beoordeling (inhoud):

1. De aanvraag is toetsbaar en heeft voldoende samenhang.

Primair Sjögren syndroom (pSS) is een auto-immuun ziekte waarbij primair de traan- en speekselklieren zijn aangetast en die bij ca 0.5% van de westerse bevolking voorkomt.

Patiënten hebben last van droge ogen en mond en chronische vermoeidheid en er is een verhoogde kans op artritis en/of lymfoom. Er is op dit moment alleen symptoombestrijding mogelijk met behulp van kunsttranen of speeksel.

Het is bekend vanuit andere auto-immuun ziekten, dat het immuunsysteem ontregeld is en dat met name dendritische cellen (DC) lokaal een grote rol kunnen spelen bij ontsteking. De onderzoeksgroep van de voorliggende projectaanvraag heeft eerder laten zien dat DC uit het gewricht van patiënten met reumatoïde artritis een belangrijke rol spelen bij de ziekte. De rol van DC bij pSS is tot nu toe nog onderbelicht, maar de groep heeft wel reeds bepaalde type DC uit het bloed van pSS patiënten gekarakteriseerd. Er is in dierexperimenteel onderzoek een link gevonden tussen [REDACTED]. Dit is echter in de patiënt lastig te bestuderen, omdat er geen tot weinig patiënten materiaal beschikbaar is en omdat het om een weinig voorkomende cel populatie gaat. Met behulp van een virus-geïnduceerd muizenmodel voor pSS wil de aanvrager de rol van verschillende DC subsets bestuderen. Daarnaast zullen specifieke eiwitten, die uit het het onderzoek van patiënten naar voren komen, bestudeerd worden. De voorgestelde experimenten zijn naar de mening van de DEC logisch en helder opgeschreven en beargumenteerd, en ze zijn nodig om het beoogde concrete resultaat te bereiken. Alle stappen in het project zijn voldoende uitgewerkt met duidelijke uitkomstparameters en bevatten geen onzekerheden. Gezien bovenstaande is de DEC van oordeel dat de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft. De aanvraag komt qua structuur overeen met voorbeeld 4B uit de "Handreiking Invulling Definitie Project".

– *De DEC neemt nota dat hier sprake is van reverse translation: er wordt tegelijkertijd in de mens gekeken, dat is mooi onderzoek!*

2. Voor zover de DEC bekend, is er geen mogelijk tegenstrijdige wetgeving die het uitvoeren van de dierexperimenten in de weg zou kunnen staan.
3. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie sluit aan bij de hoofddoelstelling.

Belangen en waarden

4. Het directe doel van het project is om met hulp van het adenovirus-canulatie model voor experimentele sialadenitis de rol van de verschillende subsets van de DC in het ontstaan van ontsteking en droogte van de mond te achterhalen. Hierbij wordt de rol van deze cellen met betrekking tot het aantrekken en activeren van lymfocyten, anti-stof productie en de droogte in de mond onderzocht. Daarmee wordt het gehele proces dat zich ook bij de patiënt voordoet in de diverse stadia samengevat. Daarnaast zal in dit model de functionele relevantie van een aantal ziekte gerelateerde targets, die naar voren komen uit onderzoek in patiënten, worden achterhaald. Al deze gegevens samen zullen inzicht geven in nieuwe behandel strategieën. Dit onderzoek kan worden uitgevoerd door o.a. een specifiek gen uit te knocken in een DC subset, of door een inhibitor van een gen toe te dienen. De DEC is daarom van mening dat er in voldoende mate een relatie is tussen het directe doel en het uiteindelijke doel.

5. De belangrijkste belanghebbenden in dit onderzoeksproject zijn: de proefdieren, het onderzoeksveld en de patiënten met Sjögren syndroom. De morele waarden die voor de proefdieren in het geding zijn: welzijn (stress) en rechtvaardigheid (intrinsieke waarde en integriteit). De morele waarden die voor de patiënt in de toekomst worden bevorderd zijn: het mogelijk beschikbaar komen van specifieke therapieën. De morele waarden die voor het onderzoeksveld worden bevorderd zijn: wetenschappelijke ontwikkelingen doordat meer inzicht wordt verkregen in de pathogenese van de ziekte.
6. De aanvrager geeft niet aan nadelige effecten op het milieu te verwachten. De DEC ziet geen aanleiding om aan te nemen dat zich toch nadelige effecten zullen voordoen.

Proefopzet en haalbaarheid

7. De kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven zijn voldoende gewaarborgd en dragen eraan bij dat de doelstellingen behaald kunnen worden, dat aan de 3V-beginselen voldaan kan worden en dat voorkomen kan worden dat mens, dier en milieu negatieve effecten ondervinden als gevolg van de dierproeven. De DEC is van mening dat het projectvoorstel aansluit bij recente inzichten en dat het geen belangrijke hiaten bevat die de bruikbaarheid van de resultaten beperken. De groep geniet grote bekendheid op dit gebied en heeft ervaring met het voorgestelde model. Daarom moet het haalbaar zijn dat de resultaten van dit project op termijn leiden tot voldoende kennis over de rol van dendritische cellen bij Sjögren syndroom, en tot verder onderzoek naar een therapeutisch specifieke aanpak. .
8. Het project is goed opgezet, de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters sluiten logisch en helder aan bij de aangegeven doelstellingen en de gekozen strategie en experimentele aanpak kan leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. Het model is algemeen bekend en geaccepteerd als het standaardmodel voor onderzoek naar pSS. Bij dit preklinisch onderzoek zal het aantal en het fenotype van de DC in de speekselklieren ex-vivo worden onderzocht op verschillende tijdstippen. Door gebruik te maken van specifieke genetisch gemodificeerde muizen waarbij subsets afwezig of deels niet functioneel zijn, kunnen specifieke functies zoals antigen presentatie of co-stimulatie goed bestudeerd worden (met behulp van FAC's of immunohistochemie). Daarnaast worden nieuwe targets, die nog geïdentificeerd zullen worden in patiënt, in het muis model worden onderzocht. Met behulp van deze resultaten zullen nieuwe targets in kaart gebracht worden die het aangrijpingspunt zullen zijn van nog te ontwikkelen therapeutica. Er zijn duidelijke go-no/go momenten opgenomen. ██████████ zullen een belangrijke rol spelen bij de selectie van targets, zodat daar geen extra proefdieren voor nodig zijn en de kans van slagen groot is.

Welzijn dieren

9. Er is geen sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren:
- Bedreigde diersoort(en) (10e lid 4)
 - Niet-menselijke primaten (10e)
 - Dieren in/uit het wild (10f)
 - Niet gefokt voor dierproeven (11, bijlage I EU-richtlijn)
 - Zwerfdieren (10h)
 - Hergebruik (1e lid 2)
 - Locatie: buiten instelling vergunninghouder (10g)
 - Geen toepassing verdoving/pijnbestrijding (13)
 - Dodingsmethode niet volgens bijlage IV EU-richtlijn (13c lid 3)
10. De dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van de EU richtlijn.
11. Het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. Er wordt éénmalig onder anesthesie een canule in de speekselklier ingebracht waarmee het virus wordt ingebracht om de ziekte op te wekken. Analyse wordt alleen post mortem uitgevoerd op verschillende tijdstippen na canulatie. In het tweede deel worden naast de canulatie ook stoffen toegediend om de DC te kunnen modificeren. Het is mogelijk om materiaal te verzamelen zonder het dier vooraf te doden, maar dan moet dat onder algehele anesthesie worden uitgevoerd. Het dier is echter daarna niet meer bruikbaar voor verder onderzoek. Het is dus logisch dat het dier wordt gedood voor het uitnemen van de speekselklieren. Het ongerief ten gevolge van de canulatie, al dan niet in combinatie met eventuele behandelingen, wordt ingeschat als matig.
12. De integriteit van de dieren wordt fysiek aangetast door de handelingen die in het kader van het experiment uitgevoerd worden zoals het canuleren van de speekselklier onder anesthesie.
13. Men gaat ervan uit dat minder dan 1% van de dieren in het kader van de proef het humaan eindpunt bereikt.

3V's

14. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. Er is onvoldoende patiënten materiaal beschikbaar om het volledige onderzoek mee te kunnen uitvoeren. De effecten van behandelingen op targets mogen niet in de mens worden uitgevoerd voordat bepaalde gegevens in diermodellen zijn verkregen. De aanvrager heeft helder uiteengezet waarom het noodzakelijk is om met hulp van een muizenmodel de beoogde cel populaties te verzamelen voor het verdere ex-vivo

onderzoek, en dat in het muismodel ook interventies zullen worden toegepast. Voor het selecteren van de juiste targets zal gebruik gemaakt worden van [REDACTED].

15. Het aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat en er is een heldere strategie om ervoor te zorgen dat tijdens het project met het kleinst mogelijke aantal dieren wordt gewerkt waarmee nog een betrouwbaar resultaat kan worden verkregen. Een relatief klein deel van de dieren is nodig om het model te valideren en voldoende medewerkers te trainen in de uitvoering van de canulaties. Door de contralaterale speekselklier te gebruiken als controle worden veel dieren bespaard.
16. Het project is in overeenstemming met de vereiste van verfijning van dierproeven en het project is zodanig opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. De betrokken onderzoeker heeft elders veel ervaring opgedaan met de uit te voeren experimentele handelingen.
17. Er is geen sprake van wettelijk vereist onderzoek.

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

18. Het voorliggende project heeft betrekking op muizen. Omdat humaan de ziekte bijna 10x vaker voorkomt bij vrouwen dan bij mannen, is hier ook gekozen voor vrouwelijke muizen.
19. De dieren worden gedood in het kader van het project, omdat de doelstelling van het project alleen behaald kan worden wanneer verschillende weefsels post mortem geanalyseerd worden. De dieren worden volgens een passende – en in bijlage IV van de EU richtlijn genoemde – methode gedood.
20. De vraag over hergebruik is niet van toepassing omdat de dieren gedood worden in het kader van het experiment.

NTS

21. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd.

D. Ethische afweging

1. De centrale morele vraag luidt: rechtvaardigt het belang van het voorliggende project, dat tot doel heeft te onderzoeken wat de rol is van Dendritische Cellen (DC) bij primair Sjögren Syndroom en welke DC subpopulaties daarbij een belangrijke rol spelen om zo

aangrijpingspunten te vinden voor toekomstige therapieën bij humane patiënten, de onvermijdelijke aantasting van het welzijn en de integriteit van de proefdieren?

2. Er vindt een beperkte aantasting van welzijn en integriteit van de proefdieren plaats, met matig ongerief tot gevolg. Indien de hierboven genoemde doelstelling behaald wordt, dan kan dit project eraan bijdragen dat effectievere behandelmethoden beschikbaar komen voor patiënten met primair Sjögren syndroom. De patiënten zouden baat hebben bij een specifieke therapie, omdat ze dan niet meer levenslang kunsttranen en of speeksel hoeven te gebruiken, en de kans op secundaire ziekten als artritis en speekselklier- of oogontstekingen verkleint. Daarvoor is de inzet van proefdieren noodzakelijk, maar de onderzoekers doen al het mogelijke om het ongerief voor de dieren en het aantal dieren tot een minimum te beperken.
3. Op grond van het bovenstaande is de DEC van oordeel dat het onderzoek naar de rol van DC om nieuwe targets in kaart te brengen voor de behandeling van primair Sjogren syndroom een reëel belang vertegenwoordigt, en dat dit reële belang opweegt tegen de beperkte aantasting van het welzijn en de integriteit van de proefdieren. De meerwaarde van dit onderzoek omvat ook dat het hier zogenaamd 'reversed translation' betreft, aangezien de bevindingen van de mens worden vertaald naar de muis als model/proefdier. Het gebruik van de proefdieren zoals beschreven in de aanvraag is daarmee gerechtvaardigd.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

De DEC adviseert de vergunning te verlenen.

De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden.

De DEC adviseert dat indien er onverwacht toch ongerief optreedt bij de fok van de knock-out dieren, hiervoor een project vergunning aan te vragen.

De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:

2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.
3. Er zijn geen knelpunten/dilemma's naar voren gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

UMC Utrecht

Postbus 12007

3501 AA UTRECHT



**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
AVD1150020171944

Bijlagen

2

Datum 31 mei 2017

Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 31 mei 2017. Het gaat om uw project "The role of dendritic cells in experimental sialadenitis as a model for Sjogren's syndrome". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD1150020171944. 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:

31 mei 2017

Aanvraagnummer:

AVD1150020171944

Datum:
31 mei 2017
Aanvraagnummer:
AVD1150020171944

Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: 11500
Naam instelling of organisatie: UMC Utrecht
Naam portefeuillehouder of
diens gemachtigde: 
KvK-nummer: 30244197
Postbus: 12007
Postcode en plaats: 3501 AA UTRECHT
IBAN: NL27INGB0000425267
Tenaamstelling van het
rekeningnummer: Universiteit Utrecht

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam: 
Functie: Onderzoeker
Afdeling: 
Telefoonnummer: 
E-mailadres: 

Datum:
31 mei 2017
Aanvraagnummer:
AVD1150020171944

Gegevens plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker

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

Over uw aanvraag

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

Over uw project

Geplande startdatum: 1 juli 2017
Geplande einddatum: 30 juni 2022
Titel project: The role of dendritic cells in experimental sialadenitis as a model for Sjogren's syndrome
Titel niet-technische samenvatting: De rol van dendritische cellen in een muismodel voor het syndroom van Sjogren
Naam DEC: DEC Utrecht
Postadres DEC: Postbus 85500 3508 GA Utrecht
E-mailadres DEC: dec-utrecht@umcutrecht.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:

Functie:

Plaats:

Datum:



Utrecht

29 mei 2017

Datum:

31 mei 2017

Aanvraagnummer:

AVD1150020171944



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

UU-ASC
Postbus 80.011
3508 TA UTRECHT


**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
AVD1150020171944
Bijlagen
2

Datum 31 mei 2017
Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur
Factuurdatum: 31 mei 2017
Vervaldatum: 30 juni 2017
Factuurnummer: 171944
Ordernummer: CB. 841910.3.01.011

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD1150020171944	€ 1035,-

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.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

UMC Utrecht

Postbus 12007

3501 AA UTRECHT



**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
AVD1150020171944

Datum 9 juni 2017
Betreft aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED],

Op 31 mei 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "The role of dendritic cells in experimental sialadenitis as a model for Sjogren's syndrome" met aanvraagnummer AVD1150020171944. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In deze brief leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Welke informatie nog nodig

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

Niet technische samenvatting

De aantallen van de benodigde dieren in de NTS (n=1596) komen niet overeen met die in de projectaanvraag (n=1730). Graag dit consistent maken.

Onduidelijkheden

- 1) U geeft aan de dieren bij verschijnselen die duiden op ernstig ongerief dagelijks te wegen. Is het mogelijk de humane eindpunten strakker te definiëren zodat ernstig ongerief voorkomen kan worden?
- 2) Kunt u onder vraag D van bijlage 3.4.4.1 onderbouwen waarom de doelstelling niet bereikt kan worden zonder het gebruik van dieren?

Leges

De leges die u verschuldigd bent zijn nog niet door ons ontvangen of de betaling is nog niet verwerkt. Uw aanvraag is niet compleet als de leges niet zijn ontvangen.

Datum:

9 juni 2017

Aanvraagnummer:

AVD1150020171944

Zonder deze aanvullende informatie kan de beslissing nadelig voor u uitvallen omdat de gegevens onvolledig of onduidelijk zijn.

Opsturen binnen veertien dagen

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van deze brief op. U kunt dit aanleveren via NetFTP. Stuur u het per post op, gebruik dan het formulier dat u bij deze brief krijgt.

Wanneer een beslissing

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen. Uw aanvraag is in ieder geval niet compleet als de leges niet zijn ontvangen. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

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

Bijlagen:

- Melding bijlagen

Geachte leden van de CCD, hieronder een puntsgewijze beantwoording van de gestelde vragen.

Niet technische samenvatting

De aantallen van de benodigde dieren in de NTS (n=1596) komen niet overeen met die in de projectaanvraag (n=1730). Graag dit consistent maken.

Het aantal dieren in de NTS vermeld is aangepast.

Onduidelijkheden

1) U geeft aan de dieren bij verschijnselen die duiden op ernstig ongerief dagelijks te wegen. Is het mogelijk de humane eindpunten strakker te definiëren zodat ernstig ongerief voorkomen kan worden?

De beschrijving van het humane eindpunt is strakker gedefinieerd ter voorkoming van ernstig ongerief.

2) Kunt u onder vraag D van bijlage 3.4.4.1 onderbouwen waarom de doelstelling niet bereikt kan worden zonder het gebruik van dieren?

Een vijfde punt is toegevoegd onder vraag D waarin wordt beschreven dat de doelstellingen niet bereikt kunnen worden zonder het gebruik van dieren.

De leges zouden op het moment van versturen van deze reactie afgehandeld moeten zijn.

Ik hoop u zo voldoende geïnformeerd te hebben.

Met hartelijke groet,

██████████



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

UMC Utrecht

Postbus 12007

3501 AA UTRECHT



**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
AVD1150020171944

Bijlagen

1

Datum 3 juli 2017

Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 31 mei 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "The role of dendritic cells in experimental sialadenitis as a model for Sjogren's syndrome" met aanvraagnummer AVD1150020171944. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 13 juni 2017 heeft u uw aanvraag aangevuld. Op ons verzoek zijn de dieraantallen in de NTS consistent gemaakt met die in het projectvoorstel, zijn de humane eindpunten strakker gedefiniëerd en is nader onderbouwd waarom de doelstellingen niet bereikt kunnen worden zonder het gebruik van dieren.

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.

De voorwaarde betreffende de aanvraag van een nieuwe projectvergunning wanneer ongerief optreedt bij de fok van de genetisch gewijzigde dieren, wordt gesteld om u erop te attenderen dat een fok met ongerief vergunningplichtig is.

U kunt met uw project "The role of dendritic cells in experimental sialadenitis as a model for Sjogren's syndrome" starten. De vergunning wordt afgegeven van 3 juli 2017 tot en met 30 juni 2022.

Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie DEC Utrecht gevoegd. Dit advies is opgesteld op 18 mei 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.

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).

Datum:

3 juli 2017

Aanvraagnummer:

AVD1150020171944

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:



Algemeen Secretaris

Bijlagen:

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

Datum:
3 juli 2017
Aanvraagnummer:
AVD1150020171944



Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de Dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam: UMC Utrecht
Adres: Postbus 12007
Postcode en plaats: 3501 AA UTRECHT
Deelnemersnummer: 11500

deze projectvergunning voor het tijdvak 3 juli 2017 tot en met 30 juni 2022, voor het project "The role of dendritic cells in experimental sialadenitis as a model for Sjogren's syndrome" met aanvraagnummer AVD1150020171944, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC Utrecht. Er worden aanvullende algemene voorwaarde(n) gesteld.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is Onderzoeker.

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 31 mei 2017
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per digitale indiening op 13 juni 2017;
 - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen per digitale indiening op 13 juni 2017;
 - c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 18 mei 2017, ontvangen op 27 mei 2017.
 - d De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 13 juni 2017

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
3.4.4.1 Muis Adv-cannulatie				
	Muizen (<i>Mus musculus</i>) / waarvan 80 surplus dieren	1.730	90% Matig 10% Licht	

Voorwaarden

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

De vergunning wordt verleend onder de voorwaarde dat go/no go momenten worden afgestemd met de IVD.

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

Aanvraagnummer:
AVD1150020171944

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

Indien er ongerief optreedt bij de fok van de genetisch gewijzigde dieren, dient hiervoor een projectvergunning te worden aangevraagd.



Aanvraagnummer:
AVD1150020171944

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:
AVD1150020171944

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.