



University Medical Center
Utrecht

Universiteit Utrecht



Proefdierkundig jaarverslag 2009

Over de rol van dierproeven in het wetenschappelijk onderzoek en onderwijs van het Universitair Medisch Centrum Utrecht en de Universiteit Utrecht

Inhoudsopgave:

Hoofdstuk 1: Over het Universitair Medisch Centrum Utrecht en de Universiteit Utrecht.....	5
1.1. Het UMC Utrecht.....	6
1.2. De Universiteit Utrecht.....	8
Hoofdstuk 2: Het UMC Utrecht en de Universiteit Utrecht als vergunninghouders voor het verrichten van dierproeven	11
2.1. Rechten en plichten van een vergunninghouder.....	11
2.2. Het ethisch dilemma.....	11
2.3. De rol van het proefdier in het <u>onderwijs</u> van het UMC Utrecht.....	13
2.4. De rol van het proefdier in het <u>onderwijs</u> van de Universiteit Utrecht.....	13
2.5. De rol van het proefdier in het <u>onderzoek</u> van het UMC Utrecht (deels in samenwerking met de Universiteit Utrecht).....	13
2.6. De rol van het proefdier in het <u>onderzoek</u> van de Universiteit Utrecht (deels in samenwerking met het UMC Utrecht).....	14
2.7. Informatie over de dieren die UMC Utrecht en Universiteit Utrecht medewerkers gebruiken voor onderzoek of onderwijs.....	14
2.8. Beleid Universiteit Utrecht en UMC Utrecht inzake externe partijen	19
2.9. Beleid Universiteit Utrecht en UMC Utrecht inzake werken op buitenlocaties.....	20
Hoofdstuk 3: Over het werken met proefdieren door medewerkers UMC Utrecht en Universiteit Utrecht	21
3.1. Wanneer is sprake van een dierproef – wanneer is een dier een proefdier?	21
3.2. Waar mag op het terrein van de Universiteit Utrecht en het UMC Utrecht met proefdieren worden gewerkt?	21
3.3. Eisen aan de huisvesting en verzorging	22
3.4. Werkinstructie voor de onderzoekers en opleiders van het UMC Utrecht en de Universiteit Utrecht	22
3.5. Sanctiebeleid: (schema 20).	29
Hoofdstuk 4: Alternatieven en initiatieven	33
4.1. Verslag van het Symposium 'Looking into the crystal ball: The laboratory animal in a changing world'	33
4.2. Overige initiatieven	35
4.3. Bijdrage Prof. dr. Frauke Ohl, leerstoel Dierenwelzijn en Proefdierkunde	36
4.4. Bijdrage Prof. dr. Coenraad Hendriksen, leerstoel Alternatieven voor Dierproeven	37
4.5. Bijdrage Prof. dr. Bas Blaauboer, leerstoel Alternatieven voor Dierproeven in de Toxicologische Risicobeoordeling.....	38
4.6. Bijdrage Dr. Eugène van Rooij Directeur Gemeenschappelijk Dierenlaboratorium	39
Bijlage A1: Onderwijs UMC Utrecht 2008-2009	41
Bijlage A2: Gebruik van dieren in het praktisch onderwijs van de Universiteit Utrecht 2008-2009.....	43
Bijlage B: Overzicht onderzoekslijnen UMC Utrecht waarbinnen onderzoek met proefdieren wordt verricht. (deels in samenwerking met de Universiteit Utrecht)	49
Bijlage C: Overzicht focusgebieden Universiteit Utrecht waarbinnen onderzoek met proefdieren wordt verricht. (deels in samenwerking met het UMC Utrecht)	53

Hoofdstuk 1: Over het Universitair Medisch Centrum Utrecht en de Universiteit Utrecht



Figuur 1: Overzichtsfoto. Op de voorgrond het UMC Utrecht, daarachter de gebouwen van de Universiteit Utrecht

De basis voor dit proefdierkundig jaarverslag is de Code Openheid Dierproeven die in april 2008 door de KNAW, VSNU en NFU is ondertekend. De vergunninghouders van het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMC Utrecht) en de Universiteit Utrecht ondersteunen dit initiatief van harte en hebben in het verleden al een start gemaakt met het geven van meer openheid over dierproeven door o.a. van al het onderzoek en onderwijs met proefdieren een lekensamenvatting te laten opnemen in het DEC-jaarverslag. Ook het departement Dier in Wetenschap en Maatschappij van de Universiteit Utrecht gaat al jaren de dialoog met de samenleving aan. Zie ook hoofdstuk 4. Dit zal in de nabije toekomst worden geïntensiveerd.

Aangezien het UMC Utrecht en de UNIVERSITEIT UTRECHT intensief samenwerken op dierexperimenteel gebied, is ervoor gekozen om één proefdierkundig jaarverslag te maken.

1.1. HET UMC UTRECHT



Figuur 2: Luchtfoto van het UMC Utrecht

1.1.1. Kernactiviteiten UMC Utrecht

Het UMC Utrecht is een publieke instelling met drie kerntaken: onderzoek, onderwijs en patiëntenzorg.

Het wetenschappelijke onderzoek strekt zich uit van basaal en preklinisch via translationeel tot klinisch. Tevens wordt onderzoek naar de structuur en het functioneren van de zorg verricht.

Het onderwijs wordt gegeven aan bij de Universiteit Utrecht ingeschreven studenten Geneeskunde of Biomedische Wetenschappen, aan verpleegkundigen en andere zorgverleners die tevens een relatie hebben met een ROC- of HBO-instelling, aan artsen in opleiding tot specialist (AIOS), aan verpleegkundigen en andere zorgverleners in de eigen vervolgopleidingen en aan professionals ten behoeve van na- en bijscholing.

De patiëntenzorg richt zich op patiënten die toppreferente en topklinische zorg nodig hebben. Een aanzienlijk deel van de patiënten komt voor basisspecialistische zorg die ten dienste staat van onderwijs en onderzoek.

Samengevat zijn de kerntaken:

- het verrichten van toonaangevend wetenschappelijk onderzoek van 'bench tot bedside',
- het bieden van 'state of the art' zorg waar bijzondere kennis en expertise voor nodig is en
- een uitstekende opleiding bieden aan studenten, (bio)medische onderzoekers, artsen en andere zorgverleners.

1.1.2. Nieuwe ontwikkelingen in 2009 in onderzoek en onderwijs

De wereld om ons heen verandert en dit heeft consequenties voor alle drie de kerntaken. Een uitdagend meerjarenbeleid zal met deze veranderingen rekening houden en daarop anticiperen. In 2009 richtte de Raad van Bestuur zich op de ontwikkeling van een nieuwe vijfjaarsstrategie. Bij evaluatie van de huidige strategie bleek de noodzaak om duidelijker keuzes te maken. In het kort wordt beschreven welke gevolgen de nieuwe strategie van het UMC Utrecht heeft in het kader van onderwijs en onderzoek en hoe daar in de toekomst op zal worden ingespeeld.

Ontwikkelingen in het onderwijs

Het onderwijs is in beweging. In 2010 zal de Angelsaksische bachelor/masterstructuur zijn ingevoerd in alle universiteiten van Europa. Hiermee kunnen studies en diploma's internationaal worden vergeleken. De plaats waar de studenten onderwijs hebben genoten wordt hiermee belangrijker. Wie een toonaangevende onderwijsrol wil blijven vervullen, moet actief nieuwe ontwikkelingen invoeren. Voorbeelden hiervan zijn: passieve kennis vervangen door competenties en vaardigheden, collegezalen vervangen door skills-laboratoria en computerzalen en onderwijs en opleiding laten plaatsvinden in netwerkstructuren. Daarnaast

breidt het internationale onderwijsnetwerk zich steeds meer uit. Het UMC Utrecht heeft samenwerkingsverbanden met negen ziekenhuizen in uiteenlopende landen, verspreid over vijf continenten.

Ontwikkelingen in het onderzoek

Het wetenschappelijk onderzoek globaliseert in hoog tempo. Niet alleen in westerse landen vindt onderzoek met patiënten plaats. En steeds meer fundamenteel onderzoek wordt gedaan in internationale netwerken. Het UMC Utrecht moet zorgen voor een aantrekkelijke infrastructuur en een uitdagend wetenschappelijk klimaat. Daarom is extra budget vrij gemaakt voor projecten die de internationale samenwerking bevorderen. Voorts wordt strategisch geïnvesteerd in cruciale infrastructuur, zoals de aanschaf van een nieuwe DNA-sequencer, maar ook in het up-to-date houden van de proefdiervoorzieningen. Toponderzoek en topzorg zullen geïntegreerd worden, waarbij de 'clinical need' van de patiënt bepaalt wat de onderzoeksthema's zijn.

Als publieke kennisorganisatie is het voor het UMC Utrecht van belang dat kennis en expertise die in de instelling ontwikkeld wordt ten goede komt aan de maatschappij. Om de verworven kennis en kunde effectief te vertalen naar concrete toepassingen in de medische praktijk is een proactief en transparant valorisatiebeleid, gekoppeld aan een professionele valorisatie-infrastructuur een belangrijke voorwaarde. UMC Utrecht Exploitatie BV speelt hierbij een grote rol.

Deze en andere ontwikkelingen worden samengebracht in een nieuwe strategienota, die de periode 2011 tot 2015 zal beslaan. De nieuwe strategienota wordt het vervolg op de strategie 2006-2010 'Zorg voor kennis, kennis voor zorg'. De missie 2006-2010 is als volgt geformuleerd:

"Het UMC Utrecht wil een internationaal toonaangevend universitair medisch centrum zijn waarin kennis over gezondheid, ziekte en zorg wordt gemaakt, getoetst, gedeeld en toegepast."

Deze missie is vertaald naar een visie op de drie kernwaarden die het UMC Utrecht eerder heeft vastgesteld en die een belangrijke bindende kracht zijn gebleken:

Grenzen verleggen

- Het op geselecteerde gebieden leveren van een grensverleggende bijdrage aan onze kennis van gezondheid, ziekte en de behandeling daarvan.
- Het toetsen van deze kennis in, en het overdragen ervan naar de praktijk van de gezondheidszorg.



Kennis delen

- Het overdragen van kennis aan de mensen die in medisch onderzoek en de gezondheidszorg werkzaam (zullen) zijn.
- Het beantwoorden van vragen die de maatschappij over gezondheid en ziekte stelt.

Zorgen voor mensen

- Het leveren van kwalitatief hoogstaande zorg aan patiënten die zijn aangewezen op bijzondere kennis, kunde, ervaring of infrastructuur.
- Het ontwikkelen en uitdragen van innovaties die de gezondheidszorg verbeteren.

Bij het realiseren van de missie spelen dierexperimenteel onderzoek en onderwijs een cruciale rol.

1.2. DE UNIVERSITEIT URECHT

1.2.1. Kernactiviteiten Universiteit Utrecht

De Universiteit Utrecht is een groot en veelzijdig kenniscentrum dat onderwijs en onderzoek van internationaal niveau wil leveren. Zij stelt zich daarbij de volgende taken:

- het academisch vormen van jonge mensen;
- het opleiden van nieuwe generaties onderzoekers;
- het opleiden van academici die kennis combineren met professionele vaardigheden;
- het doen van grensverleggend onderzoek;
- het bijdragen aan oplossingen voor maatschappelijke vraagstukken.

De Universiteit Utrecht staat bekend als een vooraanstaande universiteit. De universiteit is sterk vertegenwoordigd in de Life Sciences door de intensieve samenwerking tussen de faculteit Diergeneeskunde – de enige in Nederland –, het UMC Utrecht met daarin de faculteit Geneeskunde, en het Life Sciences gedeelte van de faculteit Bètawetenschappen. De universiteit heeft daarnaast grote, breed samengestelde faculteiten voor de Geesteswetenschappen, Geowetenschappen, de Sociale Wetenschappen en voor Recht, Economie, Bestuur en Organisatie.

Volgens internationaal geaccepteerde rankings behoort de universiteit tot de beste universiteiten in Europa. In de top honderd van Europese universiteiten volgens de Shanghai-ranglijst verwierf de universiteit in 2009 de elfde positie. Hiermee is zij de eerste Nederlandse universiteit op deze lijst. Wereldwijd staat de Universiteit Utrecht op de Shanghai-ranglijst op de 52^e plaats.

Op onderwijsgebied is de Universiteit Utrecht een innovatieve universiteit, ook in landelijk opzicht: het University College, de basis- en seniorkwalificaties onderwijs, het honoursonderwijs, de Graduate Schools en de academische lerarenopleiding primair onderwijs zijn Utrechtse vernieuwingen die inmiddels in de rest van het land navolging hebben gevonden. De kwaliteit van het Utrechtse onderwijs wordt daardoor hoog gewaardeerd. Hoogleraren in Nederland zetten de Universiteit Utrecht al enkele jaren achtereen op de eerste plaats in de Elsevier-enquête en de waardering van studenten voor het onderwijs in de Utrechtse studentenmonitor neemt nog steeds toe.



Figuur 3: Overzichtsfoto van de faculteit Diergeneeskunde met op de voorgrond het Gemeenschappelijk Dierenlaboratorium

1.2.2 Nieuwe ontwikkelingen in 2009 t.a.v. onderzoek en onderwijs

Het nieuwe Strategisch Plan 2009-2013 van de Universiteit Utrecht kent zeven hoofdlijnen:

1. Het versterken van de reputatie en presentie als topuniversiteit, nationaal en internationaal.
2. Het veiligstellen en verbeteren van onze onderzoekspositie, meer financiering verwerven uit de tweede en derde geldstroom.
3. Een prominente rol spelen in de sociale, economische en culturele ontwikkeling van de regio.
4. Een meer ambitieus studieklimaat in undergraduate onderwijs en focus aanbrengen in de graduate fase.
5. Meer internationale instroom van studenten en staf.
6. Een stimulerend, kritisch, individueel talentbeleid.
7. Een ondernemende organisatiecultuur en efficiënte bedrijfsvoering.

Deze strategie schetst een kader voor het beleid van de verschillende faculteiten. Doelstellingen en actielijnen krijgen jaarlijks hun vertaling in de verschillende bestuursagenda's. In het kort wordt een overzicht gegeven van de ontwikkelingen en activiteiten op het gebied van onderzoek en onderwijs in 2009.

Ontwikkelingen in onderzoek

De universiteit heeft haar zwaartepunten in het onderzoek gebundeld in vijftien universitaire focusgebieden. Zij vormen het onderzoeksprofiel van de universiteit. Focusgebieden zijn multidisciplinaire samenwerkingsverbanden waarin onderzoek van bewezen en zeer goede kwaliteit thematisch bijeen is gebracht. Zij maken daarvoor gebruik van universitaire subsidie, facultaire middelen en extern verworven middelen.

Externe middelen worden steeds belangrijker voor de universiteit. De universiteit hecht groot belang aan een optimale ondersteuning van onderzoekers die van externe subsidies gebruik willen maken. Een aantal faculteiten heeft hiervoor in 2009 een bureau ofwel 'grant office' opgericht. Daarnaast is er een universiteitsbreed EU-Expertise Netwerk opgericht, met onder andere financiële en juridische specialisten en specialisten op het gebied van human resources.

Daarnaast is het aangaan van strategisch samenwerkingen steeds belangrijker. De Universiteit Utrecht streeft ernaar de samenwerking met bedrijven en organisaties verder te intensiveren om meer toegevoegde waarde te leveren en meer onderzoeksfinanciering te verwerven via contractonderzoek.

Ontwikkelingen in onderwijs

Op het gebied van onderwijs vond in 2009 een aantal ontwikkelingen plaats. Bij verschillende opleidingen zijn academic communities gevormd om het onderwijs kleinschaliger te organiseren en een ambitieus studieklimaat te creëren. In het kader van het Siriusprogramma zijn voor de bachelorfase verschillende projecten ter bevordering van excellentie van start gegaan. De projecten verschillen in inhoudelijke focus: er zijn disciplinaire en interdisciplinaire projecten, projecten gericht op de aansluiting VWO -WO en een universitair breed honoursprogramma.

De kwaliteit van het onderwijs is een continu aandachtspunt binnen de universiteit. De universiteit besteedt veel aandacht aan haar interne kwaliteitszorgprocessen. In 2009 heeft het Center of Excellence in University Teaching (CEUT) een masterclass Kwaliteitszorg aangeboden voor onderwijsdirecteuren. De masterclass had als doel onderwijsdirecteuren te scholen op het gebied van de kwaliteitszorg; door het leveren van een bijdrage aan de kennis- en visieontwikkeling, door ideeën aan te dragen voor de praktische organisatie van de kwaliteitszorg en door het leren van en met elkaar.

Daarnaast is het college van bestuur in 2009 een project gestart om de huidige Basis- en Senior Kwalificatie Onderwijs (BKO/SKO) voor docenten tegen het licht te houden en waar nodig te herzien.

Hoofdstuk 2: Het UMC Utrecht en de Universiteit Utrecht als vergunninghouders voor het verrichten van dierproeven

2.1. RECHTEN EN PLICHTEN VAN EEN VERGUNNINGHOUDER

Om binnen een instelling proefdieren te mogen houden en dierproeven te mogen verrichten dient deze instelling conform artikel 2 van de Wet op de dierproeven (Wod) te beschikken over een vergunning. Ook het UMC Utrecht en de Universiteit Utrecht zijn sinds lange tijd in het bezit van een Wod-vergunning. De vergunninghouder is verantwoordelijk voor het treffen van de door de wet geëiste organisatorische voorzieningen, bijvoorbeeld de juiste bouw en inrichting van de proefdierlocaties en het instellen van een dierexperimentencommissie (zie uitwerking hieronder). De vergunninghouder dient tevens zorg te dragen voor het aanwijzen van een persoon, de zgn. proefdierdeskundige, die verantwoordelijk is voor het interne toezicht op de naleving van de voorschriften die van overheidswege zijn opgelegd. Deze persoon dient over een voorgeschreven opleiding te beschikken en treedt niet alleen op als intern toezichthouder, maar evenzeer als adviseur van alle bij dierproeven betrokken personen en partijen binnen de instelling, inclusief de dierexperimentencommissie. De vergunninghouder dient ook een administratie bij te houden en hiervoor jaarlijks te rapporteren aan de Voedsel en Waren Autoriteit (VWA). Deze jaarlijkse rapportages (Zo Doende) zijn openbaar en op te vragen bij de vergunninghouder en de VWA.

Welke gegevens dient een vergunninghouder bij te houden? Hieronder een opsomming:

(1) het aantal, de soort en de datum van verwerving van de dieren, (2) de herkomst van de dieren, (3) het gebruik dat van de dieren is gemaakt, (4) de reden en de datum van afvoer van de dieren. Deze gegevens moeten vijf jaar na afloop van het kalenderjaar waarop ze betrekking hebben worden bewaard. De minister kan aanwijzingen geven over de manier waarop het aanbrengen van merktekens moet gebeuren. Daarnaast is de vergunninghouder verplicht per proef gegevens vast te leggen. Er dient aantekening te worden gehouden van: (1) het doel waarvoor de proef wordt verricht, (2) de onderliggende vraagstelling en de naam van degene die de wijze van uitvoering van de proef heeft bepaald, (3) de aard van de proef, (4) het aantal en de soort van de bij de proef betrokken dieren, (5) het verband van de proef met de gezondheid of voeding van mens of dier, (6) het verband tussen het doel van de proef en de geldende wettelijke bepalingen, (7) de gebruikte technieken, (8) het risico van ongerief voor de dieren en (9) de bestemming van de dieren na afloop van de proef.

Het UMC Utrecht en de Universiteit Utrecht werken nauw samen op het gebied van dierexperimenteel onderzoek en onderwijs. Beide vergunninghouders maken gebruik van de dierexperimentencommissie Academisch Biomedisch Cluster (zie www.dec.uu.nl). De meeste dieren van beide vergunninghouders worden gehuisvest in het Gemeenschappelijk Dierenlaboratorium. Het UMC Utrecht en de Universiteit Utrecht maken gebruik van dezelfde proefdierdeskundigen. Dezen zijn aangesteld bij de Universiteit Utrecht bij de directie Vastgoed en Campus, taakgroep Veiligheid en Milieu. Elk half jaar voeren beide vergunninghouders gezamenlijk overleg met de proefdierdeskundigen. Daarnaast hebben de proefdierdeskundigen een halfjaarlijks overleg met de decanen van de verschillende faculteiten.

2.2. HET ETHISCH DILEMMA

Experimenten met dieren werden al in de 5e eeuw voor Christus gedaan en richtten zich voornamelijk op het beschrijven van biologische systemen. In de 2e eeuw na Christus werden dierexperimenten gedaan die nog voor honderden jaren de basis voor de geneeskunde zouden vormen. Door het opkomende Christendom staakte de groei van de proefondervindelijke wetenschap en het was pas in de 15e eeuw dat wetenschappers er opnieuw van overtuigd raakten dat proefondervindelijk onderzoek belangrijker is dan een theoretische beschouwing. In de 18e eeuw en daarna werden dierproeven noodzakelijk geacht om vooruitgang te boeken in de medische wetenschap.

Al die tijd tot ver in de twintigste eeuw werd het dier gezien als instrument: essentieel om nieuwe medicijnen, vaccins en geneeswijzen te ontwikkelen, te produceren of te verbeteren, essentieel om onze kennis van biologische systemen zoals het lichaam te vergroten, de giftigheid te bepalen van bepaalde stoffen die wij in het dagelijkse leven gebruiken en essentieel voor het biomedisch onderwijs. Uiteindelijk hebben de vele discussies in Nederland in 1977 geleid tot de totstandkoming van de Wet op de dierproeven (Wod). Het was echter pas in de Wet op de Dierproeven van 1996 dat is vastgelegd dat bij het uitvoeren van dierproeven de intrinsieke waarde van het dier moet worden erkend. Dit betekent dat dieren met respect dienen te worden behandeld. Er moeten dus gegronde redenen zijn om proeven met dieren uit te voeren.

Waarom vindt het UMC Utrecht het in bepaalde gevallen gerechtvaardigd dat in het kader van onderwijs en onderzoek dieren worden ingezet?

In de dagelijkse praktijk stuiten wetenschappers en artsen van het UMC Utrecht geregeld op zaken die nader onderzoek behoeven of op zaken, bijvoorbeeld nieuwe operatietechnieken, die geoefend moeten worden. Veel onderzoek en onderwijs in het UMC Utrecht vindt plaats met mensen (patiënten of vrijwillige gezonde mensen), maar in de praktijk blijkt dat het gebruik van dieren onvermijdelijk is, omdat het ethisch niet verantwoord wordt gevonden om bijvoorbeeld nieuwe geneesmiddelen of nieuwe hulpmiddelen direct aan de mens aan te bieden, omdat er onzekerheid heerst over de effecten.

Dierproeven helpen ons om kennis te ontwikkelen over hoe mensen (en dieren) functioneren en het draagt bij aan de preventie, diagnose en behandeling van ziekten. Dierproeven zijn voor alle patiënten in het UMC Utrecht onmisbaar gebleken. Artsen en biomedisch onderzoekers moeten ook worden opgeleid. Ook hiervoor worden proefdieren gebruikt. Dierproeven zijn verder wettelijk verplicht om de veiligheid van nieuwe stoffen, bijvoorbeeld medicijnen of voedingsmiddelen aan te tonen, voordat deze stoffen aangeboden mogen worden aan mensen. Het UMC Utrecht verricht voor al deze doeleinden jaarlijks ongeveer 15.000 dierproeven.

Waarom vindt de Universiteit Utrecht het in bepaalde gevallen gerechtvaardigd dat in het kader van onderwijs en onderzoek dieren worden ingezet?

Dierproeven dragen bij aan onze kennis over het ontstaan van ziekten en de bouw en functie van dier en mens. Dit onderzoek draagt tevens bij aan de preventie, diagnose, behandeling en het welzijn van dieren en mensen. Ongeveer 25% van het totaal aantal dierproeven is noodzakelijk voor de opleiding van (dieren)artsen en biomedisch onderzoekers.

Het gebruik van proefdieren lijkt op het eerste opzicht op gespannen voet te staan met een deel van de missie van de Universiteit Utrecht, namelijk het bevorderen van diergezondheid en dierwelzijn. Met name de faculteit Diergeneeskunde treedt op als bemiddelaar tussen dier en mens. Enerzijds door de behoeften van het dier duidelijk te maken aan de mens en anderzijds door rekening te houden met de behoeften van de mens bij het houden en het gebruik van dieren. Dit geldt ook voor proefdieren.

Het aantal benodigde proefdieren kan door hergebruik beperkt blijven (zie Bijlage A2). Jaarlijks verricht de Universiteit Utrecht circa 22.000 dierproeven, waarvan 6.000 ten behoeve van onderwijs.

Voortrekkersrol

Het proefdierbeleid is gericht op vervanging, vermindering en verfijning van dierproeven. De Universiteit Utrecht heeft een voortrekkersrol op het terrein van het proefdierbeleid in Nederland. Dit is bereikt door de instelling van de eerste leerstoel Proefdierkunde in Nederland. Deze leerstoel is in 1983 opgericht. De faculteit heeft dus ruim 25 jaar ervaring op dit terrein. Verder is sinds 2000 de eerste –en wereldwijd unieke– leerstoel Alternatieven voor Dierproeven ondergebracht bij de faculteit Diergeneeskunde van de Universiteit Utrecht. Ten slotte is in 2008 bij het Instituut voor Risk Assessment Sciences (IRAS) de leerstoel “Alternatieven voor Dierproeven in de Toxicologische Risicobeoordeling” ingesteld. De leerstoel richt zich op de verdere ontwikkeling en implementatie van onderzoeksmethoden voor het vaststellen van gezondheidsrisico's van blootstelling aan stoffen voor mens en milieu zonder dat daar dierproeven voor gebruikt hoeven te worden (zie ook hoofdstuk 4).

Vervanging, vermindering en verfijning

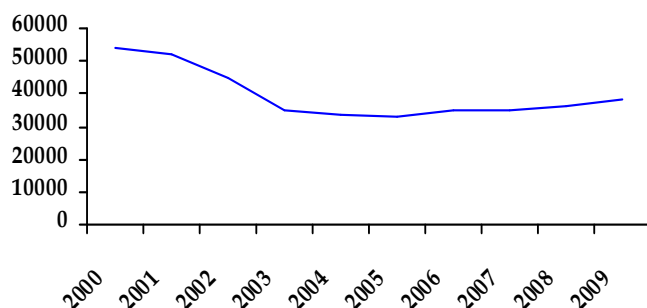
De drie leerstoelhouders werken samen met hun staf aan de ontwikkeling en toepassing van methoden die leiden tot vervanging, vermindering of verfijning van dierproeven, de zogenoemde 3V's. De ontwikkeling en inzet van de 3V-methoden hebben over de afgelopen 25 jaar daadwerkelijk bijgedragen aan een veranderd proefdiergebruik voor biomedisch onderzoek: [1] het proefdiergebruik is gereduceerd; [2] de belasting van proefdieren is verminderd; [3] het welzijn van proefdieren is verhoogd en [4] het gebruik van alternatieve methoden is toegenomen.

In januari 2004 werd binnen de faculteit Diergeneeskunde het departement Dier in Wetenschap & Maatschappij ingericht. Dit kenniscentrum heeft de missie om het welzijn van dieren door middel van onderzoek, onderwijs en communicatie te optimaliseren.

Het huidige en toekomstige proefdierbeleid van de Universiteit Utrecht blijft dan ook gericht op het stimuleren van de ontwikkeling, toepassing en acceptatie van methoden die het gebruik van (proef)dieren kunnen vervangen, verminderen en verfijnen. Daarom zijn de activiteiten van de Universiteit Utrecht op de korte termijn gericht op het minder belastend maken van dierproeven, waardoor het welzijn van de dieren verbetert. Door de betrouwbaarheid van dierproeven te verhogen en alternatieven in te zetten, wordt bijgedragen aan de daling van het aantal proefdieren. Deze activiteiten en resultaten worden actief gecommuniceerd en uitgedragen, zodat ze breed in het biomedisch onderzoek kunnen worden toegepast. Ondanks alle ontwikkelingen op het gebied van de 3V's is biomedisch onderzoek zonder proefdieren op korte termijn geen realistisch scenario.

Volgens het UMC Utrecht en de Universiteit Utrecht is het dus in een aantal gevallen gerechtvaardigd om dieren in te zetten voor onderwijs- en onderzoeksdoeleinden. Echter, dit dient altijd met respect voor de dieren plaats te vinden en met erkenning van de intrinsieke waarde van het betrokken dier. De erkenning van de intrinsieke waarde van het dier betekent dat de mens directe morele verplichtingen heeft tegenover dat dier (zoals het bevorderen van het welzijn, het tegengaan van verspilling van dieren) en niet alleen de indirecte (bijvoorbeeld omdat het menselijk bezit is of omdat andere mensen aanstoot nemen aan wreed gedrag tegenover dieren). Dat de dieren een intrinsieke waarde hebben, betekent volgens de wet niet dat wij dieren niet voor onderzoek en onderwijs zouden mogen gebruiken of euthanaseren. Deze waarde wordt relatief geacht en kan aan andere waarden, bijvoorbeeld de intrinsieke waarde van de mens, ondergeschikt worden gemaakt.

Proefdiergebruik UU/UMCU 2000-2009



Hoewel de onderzoeker of opleider primair verantwoordelijk is voor het respectvol behandelen van proefdieren op grond van hun intrinsieke waarde, heeft de overheid een instituutgebonden ethische commissie (de Dierexperimentencommissie (DEC)) verplicht gesteld. Ook het UMC Utrecht en de Universiteit Utrecht hebben een DEC.

In de paragrafen en hoofdstukken hierna willen het UMC Utrecht en de Universiteit Utrecht graag kenbaar maken op welke wijze haar onderzoekers en opleiders omgaan met proefdieren.

2.3. DE ROL VAN HET PROEFDIER IN HET ONDERWIJS VAN HET UMC UTRECHT

Het UMC Utrecht geeft onderwijs aan studenten Geneeskunde, Biomedische Wetenschappen en diverse andere gezondheidswetenschappelijke opleidingen. Echter, alleen in het kader van de opleiding Biomedische Wetenschappen worden dierproeven gedaan. De cursussen die zijn gegeven met proefdieren voor het jaar 2008-2009 staan uitgebreid beschreven in bijlage A.

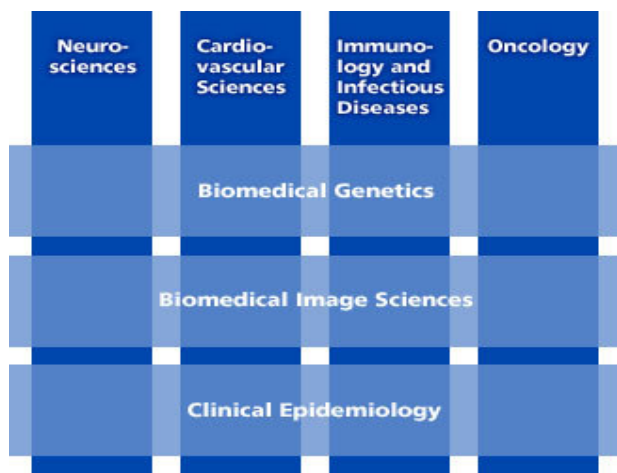
2.4. DE ROL VAN HET PROEFDIER IN HET ONDERWIJS VAN DE UNIVERSITEIT UTRECHT

De Universiteit Utrecht verzorgt onderwijs in 50 verschillende disciplines. Binnen de biomedische opleidingen wordt voor praktische instructies en oefenen van specifieke vaardigheden gebruik gemaakt van proefdieren. Vooral binnen de opleiding Diergeneeskunde worden voor dit doel veelvuldig dieren uit de eigen populatie ingezet. De belasting voor de dieren is veelal gering en de dieren krijgen ruim voldoende rust voorgeschreven alvorens zij opnieuw voor praktisch onderwijs mogen worden ingezet. Omdat ieder dierpracticum volgens wettelijk voorschrift dient te worden bestempeld als een dierproef, worden door het hergebruik van dieren uit eigen populatie aldus vele dierproeven verricht met een beperkt aantal dieren (zie Bijlage A2). Vergeleken met de opleiding Diergeneeskunde wordt binnen de overige biomedische disciplines Biologie, Biomedische Wetenschappen, Farmacie en Scheikunde in veel mindere mate gebruik gemaakt van dieren in het praktisch onderwijs. Een belangrijk verschil met Diergeneeskunde is dat bij overige biomedische disciplines in de meeste gevallen het dier voor het practicum wordt gedood, waardoor het aantal proefdieren ongeveer gelijk is aan het aantal dierproeven. In Bijlage A2 wordt een overzicht gegeven van de uiteenlopende soorten practica binnen de opleiding diergeneeskunde, waarbij proefdieren worden ingezet.

2.5. DE ROL VAN HET PROEFDIER IN HET ONDERZOEK VAN HET UMC UTRECHT (DEELS IN SAMENWERKING MET DE UNIVERSITEIT UTRECHT)

Onderzoeksprogramma's

Het onderzoek binnen het UMC Utrecht wordt samengebracht in zeven onderzoeksprogramma's. Deze programma's zijn opgesplitst in vier 'ziekte georiënteerde' programma's (neurowetenschappen, cardiovasculaire ziekten, immunologie en infectie ziekten, oncologie) en drie thema's gericht op ontwikkeling van nieuwe methodes en technieken (biomedische genetica, biomedische beeld wetenschappen en klinische epidemiologie). Deze onderzoeksprogramma's vormen samen nevenstaande matrix:



De zeven programma's sluiten goed aan bij de thema's in het nationale en internationale onderzoek en zijn tegelijkertijd belangrijke interne focuspunten voor strategische stimulering.

Getuige de 152 promoties en 2.036 wetenschappelijke publicaties van 2009 en de analyse van de prestaties van elk van de zeven programma's is er geen reden dit beleid te wijzigen.

Veel baanbrekend onderzoek was niet tot stand gekomen zonder het gebruik te maken van dieren. In bijlage B wordt een overzicht gegeven van alle onderzoekslijnen waarbinnen dierexperimenteel onderzoek wordt verricht in het UMC Utrecht.

Ter illustratie:

Bron van dikkedarmkanker opgespoord

Onderzoekers van het Hubrecht Instituut en het UMC Utrecht hebben de bron van dikkedarmkanker opgespoord. DNA-schade aan het eiwit Lgr5 blijkt darmkanker te veroorzaken. Het onderzoek is in muizen uitgevoerd, maar bij menselijke darmkanker zijn dezelfde genen en eiwitten betrokken. Deze ontdekking versterkt het idee dat er in tumoren kwaadaardige stamcellen leven. Deze kankerstamcellen blijven zichzelf vernieuwen en vormen de groeikern van een tumor. Waarschijnlijk veroorzaken deze cellen ook uitzaaiingen en zijn ze bestand tegen gangbare behandelingen.

De onderzoekers publiceerden hun bevindingen in de online versie van het tijdschrift Nature. De resultaten helpen de ontwikkeling van nieuwe kankermedicijnen.

2.6. DE ROL VAN HET PROEFDIER IN HET ONDERZOEK VAN DE UNIVERSITEIT UTRECHT (DEELS IN SAMENWERKING MET HET UMC UTRECHT)

Focusgebieden

De toenemende dynamiek in de wetenschap vraagt in het onderzoek om samenwerking tussen disciplines en meer focus. De universiteit heeft daarom het onderzoek gebundeld in vijftien focusgebieden. Dit zijn multidisciplinaire onderzoeksgebieden waarin onderzoek van bewezen en zeer goede kwaliteit thematisch bijeen is gebracht. In zes van deze vijftien focusgebieden wordt dierexperimenteel onderzoek verricht. Het UMC Utrecht participeert ook in deze focusgebieden en is bovendien (mede-)trekker van de focusgebieden Neurowetenschappen en Cognitie Utrecht, Cardiovascular Research, Epidemiologie, Groei en Differentiatie, Infectie en Immunitet. In bijlage C worden de focusgebieden beschreven die gebruik maken van dierexperimenteel onderzoek.

2.7. INFORMATIE OVER DE DIEREN DIE UMC UTRECHT EN UNIVERSITEIT UTRECHT MEDEWERKERS GEBUIKEN VOOR ONDERZOEK OF ONDERWIJS

Bijzonderheden dieren

Er worden door studenten en medewerkers van het UMC Utrecht en de Universiteit Utrecht geen dieren gebruikt die uit de wilde fauna zijn verworven. Ook wordt er geen veldbiologisch onderzoek verricht. Vanuit de faculteit Diergeneeskunde worden wel studies verricht bij praktijkbedrijven. Bij beide instellingen worden genetisch gemodificeerde dieren gebruikt, dat wil zeggen dieren waarvan het genetisch materiaal is gewijzigd in de kiembaan voorbijgaand aan de natuurlijke barrières van geslachtelijke voortplanting en van recombinatie.

Het UMC Utrecht en de Universiteit Utrecht sluiten het gebruik van bepaalde diersoorten niet uit. Dit is in lijn met de Wet op de dierproeven waarin impliciet wordt aangegeven dat er geen onderscheid gemaakt wordt tussen diersoorten (met uitzondering van de mensapen).

Overzicht van dierproeven waarvan naast gewone ook genetisch gemodificeerde dieren van dezelfde soort worden ingezet

	<i>UMC Utrecht</i>	<i>Universiteit Utrecht</i>
<i>Gewone muizen</i>	7701	11415
<i>Genetisch gemodificeerde muizen</i>	3989	2232
<i>Gewone ratten</i>	3298	3406
<i>Genetisch gemodificeerde ratten</i>	15	0
<i>Gewone zebravissen</i>	0	1966
<i>Genetisch gemodificeerde zebravissen</i>	0	209

In onderstaande tabel staan de aantallen dierproeven die werden verricht voor wetenschappelijk onderzoek en onderwijs per diersoort weergegeven.

Aantallen dierproeven uitgesplitst naar diersoort

	<i>UMC Utrecht</i>		<i>Universiteit Utrecht</i>	
	<i>Onderwijs</i>	<i>Onderzoek</i>	<i>Onderwijs</i>	<i>Onderzoek</i>
<i>Muizen (gewoon + gen. gemodificeerd)</i>	110	11580	1798	11849
<i>Ratten (gewoon + gen. gemodificeerd)</i>	166	3147	787	2619
<i>Hamsters</i>			60	
<i>Cavia's</i>		52	62	4
<i>Konijnen</i>	29	59	63	20
<i>Honden</i>		69	264	65
<i>Katten</i>			79	
<i>Fretten</i>			28	42
<i>Oude wereld-ape</i>				39
<i>Paarden</i>			69	69
<i>Varkens</i>	10	149	93	123
<i>Geiten</i>		9	22	30
<i>Schapen</i>		47	29	
<i>Runderen</i>			648	98
<i>Andere Zoogdieren</i>				12
<i>Kippen</i>			637	424
<i>Andere vogels</i>			306	48
<i>Reptielen</i>			150	
<i>Amfibieën</i>			4	29
<i>Vissen</i>				2175

N.B.: De mogelijkheid bestaat dat eenzelfde dier zowel voor onderwijs als onderzoek werd ingezet.

Een overzicht van de herkomst van de dieren die zijn ingezet voor onderwijs en onderzoek vindt u in onderstaande tabel. Waar mogelijk zijn de dieren hergebruikt. Het gebruik van een zelfde dier wordt als hergebruik beschouwd als tussen de betrokken experimenten geen verband bestaat of indien even goed een ander dier had kunnen worden gebruikt.

Herkomst dieren en hergebruik

<i>Instelling</i> <i>Diersoort</i>	<i>Eigen fok</i>		<i>Geregistreerd fok- of afleveringsbedrijfs in Nederland of andere EU lidstaat</i>		<i>Niet geregistreerd fok- of afleveringsbedrijfs in Nederland of andere EU lidstaat</i>		<i>Andere herkomst</i>	
	<i>Univ. Utrecht</i>	<i>UMC Utrecht</i>	<i>Univ. Utrecht</i>	<i>UMC Utrecht</i>	<i>Univ. Utrecht</i>	<i>UMC Utrecht</i>	<i>Univ. Utrecht</i>	<i>UMC Utrecht</i>
<i>Muizen</i>	10.544	23.989	8744	4900		188	400	29
<i>Ratten</i>	226	757	2599	2937				
<i>Hamsters</i>			6					
<i>Cavia's</i>			19	52				
<i>Konijnen</i>	14		17	100			1	
<i>Honden</i>	24		143	25	28		4	25
<i>Katten</i>			13				61	
<i>Fretten</i>					36			
<i>Oude-wereld apen</i>	14							
<i>Paarden</i>			3				37	
<i>Varkens</i>	93		106	161	2	7		
<i>Geiten</i>	5		1		30	9		
<i>Schapen</i>	36			33	3	11		
<i>Runderen</i>	59		3		359			
<i>Andere Zoogdieren</i>	2				12			
<i>Kippen</i>			172		443		4	
<i>Andere vogels</i>	35							
<i>Reptielen</i>					9		3	
<i>Amfibieën</i>			17				4	
<i>Vissen</i>	1900		94		2050			

Toxicologisch onderzoek met dieren (inclusief veiligheidsonderzoek)

Onder de vergunningen van zowel het UMC Utrecht als de Universiteit Utrecht werd geen toxicologisch onderzoek gedaan met proefdieren.

Bijzondere technieken bij dierexperimenteel onderzoek

Binnen het UMC Utrecht en/of de Universiteit Utrecht werden de volgende bijzondere technieken toegepast:

- Het doden van het dier zonder voorafgaande handeling ter verkrijging van biologisch materiaal, waarna de bestanddelen worden gebruikt voor een of meer wettelijk vastgelegde doeleinden of voor ex vivo wetenschappelijk onderzoek;
- Technieken/ingrepen ter verkrijging van genetisch gemodificeerde dieren;
- Het toedienen van mogelijk irriterende stoffen op slijmvliezen of huid;
- Huidsensibilisaties;
- Het bestralen van dieren met schadelijke effecten (bijvoorbeeld bij onderzoek met beenmerg-donoren);
- Het toedienen van traumatiserende fysische of chemische prikkels aan het centrale zenuwstelsel of de zintuigen bij de dieren (bijvoorbeeld cavia's die door toedienen ototoxische farmaca doof worden gemaakt voor gehooronderzoek);

- Technieken gericht op het opwekken van ontstekingen/infecties in dieren (in dieren wordt een ontsteking of infectie opgewekt);
- Technieken gericht op het aanbrengen van letsel (bijvoorbeeld het aanbrengen van longschade om de reactie van het immuunsysteem op deze schade te bestuderen);
- Technieken gericht op het opwekken van poly- en monoclonale antistoffen in dieren (dieren worden geïmmuniseerd);
- Fok van dieren met ongerief (bijvoorbeeld muizen die last krijgen van jeuk).

Door de Universiteit Utrecht worden de volgende bijzondere technieken toegepast:

- Het doden van het dier zonder voorafgaande handeling ter verkrijging van biologisch materiaal, waarna de bestanddelen worden gebruikt voor een of meer wettelijk vastgelegde doeleinden of voor ex vivo wetenschappelijk onderzoek;
- Technieken of ingrepen ter verkrijging van transgene dieren;
- Het toedienen van mogelijk irriterende stoffen op slijmvliezen of huid;
- Het bestralen van dieren met schadelijke effecten (bijvoorbeeld bij onderzoek met beenmerg-donoren);
- Het toedienen van traumatiserende fysische of chemische prikkels aan het centrale zenuwstelsel of de zintuigen bij de dieren (bijvoorbeeld het aanbrengen van elektroden in de hersenen van ratten om pijnbeleving te meten);
- Technieken gericht op het opwekken van ontstekingen/infecties in dieren (in dieren wordt een ontsteking of infectie opgewekt);
- Technieken gericht op het aanbrengen van letsel (bijvoorbeeld beschadigen van de huid om wondheling te bestuderen);
- Technieken gericht op het opwekken van poly- en monoclonale antistoffen in dieren (dieren worden geïmmuniseerd);
- Fok van dieren met ongerief (bijvoorbeeld muizen die last krijgen van jeuk).

Anesthesie en pijnbestrijding

Alle dieren die aan handelingen zijn onderworpen waarbij zonder verdoving ongerief zou kunnen ontstaan, zijn ter voorkoming van dit ongerief geheel of plaatselijk verdoofd.

Voor zover mogelijk zijn dieren die aan handelingen zijn onderworpen waarbij pijn zou kunnen ontstaan, voorzien van pijnstilling. In die gevallen waarin pijnstilling de resultaten van de dierproef nadelig zou beïnvloeden is geen pijnstilling toegediend.

Ongerief voor de dieren

Er wordt onder de vergunningen van zowel het UMC Utrecht als de Universiteit Utrecht geen onderzoek uitgevoerd met *zeer* ernstig ongerief voor de dieren. Onderstaande tabel geeft een overzicht van het ongerief dat dieren hebben ondergaan.

	<i>UMC Utrecht</i>					<i>Universiteit Utrecht</i>				
<i>Ongerijscore diersoort</i>	<i>Gering</i>	<i>Gering/ matig</i>	<i>Matig</i>	<i>Matig/ ernstig</i>	<i>Ernstig</i>	<i>Gering</i>	<i>Gering/ matig</i>	<i>Matig</i>	<i>Matig/ ernstig</i>	<i>Ernstig</i>
<i>Muizen</i>	2248	3195	3427	2383	437	2166	6286	3435	1647	113
<i>Ratten</i>	535	728	1604	341	105	592	1111	1483	207	13
<i>Hamsters</i>							60			
<i>Cavia's</i>			52			12	54			
<i>Konijnen</i>	52		15	21		38	40	5		
<i>Honden</i>	16		17	34	2	303	10	15	1	
<i>Katten</i>						77	2			
<i>Fretten</i>						34	18			18
<i>Oude wereld-apen</i>						33	2	4		
<i>Paarden</i>						124	14			
<i>Varkens</i>	32	27	45	54	1	10	176	18	12	
<i>Geiten</i>			9			52				
<i>Schapen</i>		2	4	36	5	26	3			
<i>Runderen</i>						527	73	145		1

	<i>UMC Utrecht</i>					<i>Universiteit Utrecht</i>				
<i>Ongeriefscore diersoort</i>	<i>Gering</i>	<i>Gering/ matig</i>	<i>Matig</i>	<i>Matig/ ernstig</i>	<i>Ernstig</i>	<i>Gering</i>	<i>Gering/ matig</i>	<i>Matig</i>	<i>Matig/ ernstig</i>	<i>Ernstig</i>
<i>Andere Zoogdieren</i>							12			
<i>Kippen</i>						804	70	187		
<i>Andere vogels</i>						269	30	51	4	
<i>Reptielen</i>						150				
<i>Amfibieën</i>						6		27		
<i>Vissen</i>						2130		45		

Voorbeelden van procedures die gepaard gaan met ernstig ongerief zijn:

- Muizen anorexia model: sterke vermagering van de dieren wordt ingeschat als ernstig (de dieren worden gedood als zij binnen 2 dagen 15 % van hun oorspronkelijk gewicht verloren hebben of 20 % gedurende de periode van het experiment. De dieren bleken in 2009 17 % van hun gewicht te hebben verloren gedurende een periode van 5 dagen).
- Aanbrengen van een hartinfarct door het afbinden van een of meer kransslagaders van het hart bij ratten. De dieren worden dagelijks onderzocht op hartfalen: inactiviteit, slecht onderhouden vacht, dyspneu en ascites.
- Thoraxoperatie en bijkomen uit anesthesie bij honden t.b.v. onderzoek naar hartritmestoornissen. De honden worden dagelijks gemonitord.
- Thoraxoperatie bij muizen t.b.v. onderzoek naar ischemie/reperfusieschade na een hartinfarct. Ook muizen worden dagelijks gemonitord.
- Eenzijdig verwijderen nier in combinatie met thoraxoperatie bij ratten om het cardiorenaal syndroom (gecombineerd hart-nierfalen) te onderzoeken. De ratten worden dagelijks gemonitord.

Het ongerief voor het dier tijdens het gehele experiment wordt ook ingeschat als ernstig als het dier meerdere malen aan matig ongerief (incidenteel in combinatie met matig tot ernstig ongerief) wordt blootgesteld (cumulatieve ongeriefsinschatting).

Dieren die betrokken zijn bij het onderwijs zijn in 2009 niet onderworpen aan ongerief hoger dan matig. Zie voor een nadere toelichting Bijlage A2.

Toestand van de dieren na beëindiging van de proef

Het overgrote deel van de dieren wordt gedood in het kader van de proef, een enkeling daarna omdat er geen passende bestemming voor het dier was (hergebruik bleek dus niet mogelijk). Een aantal dieren, waaronder veel fokmoeders zijn na het beëindigen van de proef in leven gelaten.

Beleid UMC Utrecht en Universiteit Utrecht ten aanzien van fokoverschot

Zowel het UMC Utrecht als de Universiteit Utrecht fokken dieren. Een deel van deze dieren is ongeschikt voor gebruik ten behoeve van experimentele doeleinden en wordt om die reden gedood. Dit behoeft een nadere toelichting.

Het gaat allereerst voornamelijk om muizen en ratten en dan met name om genetisch gemodificeerde muizen. Bij deze dieren is het erfelijk materiaal kunstmatig aangepast door toevoeging (transgenese) of uitschakeling (knock-out) van genen. Onderzoekers zijn steeds meer gaan werken met genetisch gemodificeerde muizen en het ziet er niet naar uit dat dit de komende jaren zal gaan veranderen.

Bij een transgene muis (of rat) zijn één of meerdere extra genen toegevoegd aan het erfelijk materiaal. Vaak zijn dit genen waarvan vaststaat dat ze bij mens of dier tot een ziekte of afwijking leiden. Indien bijvoorbeeld een onderzoeker denkt vastgesteld te hebben dat een bepaald gen borstkanker veroorzaakt, wordt een muizenras gemaakt waarbij dit menselijke gen kunstmatig wordt ingebracht. De vrouwelijke dieren uit deze fok hebben dan naar verwachting een grote kans op het ontwikkelen van tumoren rond de melkklieren (mammatumoren). De mannelijke muizen die uit deze fok geboren worden kunnen voor dit onderzoek, waarin getracht wordt te bepalen of dit gen werkelijk de veroorzaker is van borstkanker, niet gebruikt worden (de kans dat zij borstkanker ontwikkelen is immers aanzienlijk kleiner). Deze mannelijke dieren kunnen doorgaans ook niet gebruikt worden voor ander wetenschappelijk onderzoek omdat zij drager zijn van het speciale borstkankergen. Dit zou van invloed kunnen zijn op de resultaten van ander onderzoek of onderwijs. Er resteert dan geen andere optie dan deze dieren op humane wijze te doden. Dit is ook wettelijk zo vastgelegd; niet-gebruikte dieren mogen niet onnodig lijden door aan ouderdom te sterven.

Daarnaast wordt er ook veel onderzoek gedaan met de zogenoemde knock-out muis. Deze transgene muis krijgt geen gen toegevoegd, maar bij het dier worden bepaalde genen uitgeschakeld. Deze methode heeft voor

veel nieuwe kennis gezorgd over de betekenis van genen en eiwitten, maar heeft ook nieuwe studiemodellen opgeleverd voor hart- en vaatziekten en verouderingsziekten, zoals de ziekte van Alzheimer. (De bedenkers van de knock-out muis, M.R. Capecchi, O. Smithies en Sir M.J. Evans kregen in 2007 de Nobelprijs voor de Geneeskunde.)

Vaak worden knock-out muizen gefokt door gebruik te maken van dieren die één i.p.v. twee werkzame kopieën van het gen hebben. Om dieren te krijgen waarbij beide kopieën ontbreken, worden ouderdieren met elkaar gepaard. Hierdoor zal bij 25% van de nakomelingen het gen niet werken. De andere dieren (75%) worden weer bestemd voor de verdere fok of gebruikt als controledieren in dezelfde experimenten. Maar het is onvermijdelijk dat ook bij dit fokproces overschotten van dieren ontstaan.

Bij het fokken van gewone proefdieren ontstaan er ook overschotten, omdat voor een bepaald onderzoek bijvoorbeeld alleen dieren van een bepaalde leeftijd en geslacht kunnen worden gebruikt. Oude fokdieren kunnen niet worden gebruikt en bovendien hebben deze dieren al veel nakomelingen verzorgd en gevoed waardoor gebruik van deze dieren daarna in een experiment te belastend zou kunnen zijn. Verder is de wijze van fokken de afgelopen jaren sterk gewijzigd. Tot 10 jaar geleden was het fokken van proefdieren vrij eenvoudig. In die tijd waren er verscheidene stammen muizen en ratten die genetisch van elkaar verschilden, maar binnen de stam genetisch volledig aan elkaar gelijk waren. Ieder dier binnen een stam was, bij wijze van spreken een tweelingbroer of zus van de andere. Dit verkleint de variatie en het gebruik van de dieren. Met de opkomst van de mogelijkheden van genetische modificatie is het fokken een stuk gecompliceerder geworden. Er zijn nu meer dieren nodig bij het fokken om de juiste genetische achtergrond te bereiken. Het aantal stappen in de fok is toegenomen, maar die tussenstapdieren worden niet gebruikt in de experimenten zelf en worden dus ook niet als proefdier geregistreerd.

Van veel genetisch gemanipuleerde dieren wordt meestal een bepaalde hoeveelheid in de fok aangehouden, ook wanneer een onderzoeker niet meteen met de dieren aan de slag gaat. Dit omdat het unieke dieren betreft en het opnieuw maken van een genetisch gemodificeerd dier, veel tijd, geld en dieren kost. Het aantal stammen dat in fok wordt aangehouden is de laatste jaren ook in Utrecht toegenomen. Daarnaast moet ook geconstateerd worden dat er om verschillende redenen (bijvoorbeeld in verband met de cyclus van de vrouwelijke dieren), naar verhouding meer mannelijke dieren worden gebruikt waardoor een overschot aan vrouwelijke dieren ontstaat.

Er zijn dus allerlei redenen waarom er een fokoverschot van dieren bestaat. Het UMC Utrecht en de Universiteit Utrecht doen er alles aan om dit overschot zoveel mogelijk te beperken. Daartoe is het algemene beleid dat de commercieel beschikbare dieren van de regulier gebruikte proefdiersoorten (muis, rat, hamster, cavia, konijn) niet door de vergunninghouders zelf worden gefokt. Dit omdat commerciële fokbedrijven een veel hogere efficiëntie kunnen behalen, waarmee fokoverschot kan worden gereduceerd. Voorts is binnen het Gemeenschappelijk Dierenlaboratorium een hoofd voor de fokafdelingen aanwezig die de fok van muizen en ratten coördineert.

2.8. BELEID UNIVERSITEIT UTRECHT EN UMC UTRECHT INZAKE EXTERNE PARTIJEN

Het beleid ten aanzien van externe bedrijven die gebruik (willen) maken van de faciliteiten van de Universiteit Utrecht en/of het UMC Utrecht is als volgt vastgesteld.

- A. Externen kunnen geen dierexperimenten uitvoeren onder de vergunning van de Universiteit Utrecht en/of het UMC Utrecht. Zij dienen zelf een vergunning aan te vragen, willen zij gebruik kunnen (blijven) maken van faciliteiten van de Universiteit Utrecht en/of het UMC Utrecht. Te overwegen uitzonderingen zijn:
1. bedrijven die gezien hun standplaats redelijkerwijs niet in staat zijn om een vergunning te verkrijgen (bijvoorbeeld een buitenlands bedrijf zonder Nederlandse partner);
 2. bedrijven die dusdanig weinig frequent dierproeven doen, dat een aanvraag minder voor de hand ligt, maar voor de Universiteit Utrecht of het UMC Utrecht voldoende passend zijn (nu en/of in de toekomst) in het kader van mogelijke samenwerkingsverbanden en hun cross-selling potentieel.
- In bovenstaande gevallen zal op basis van de specifieke situatie een afweging worden gemaakt door de vergunninghouder bij wie het verzoek ligt.
- B. Externen die gebruik willen maken van faciliteiten van de Universiteit Utrecht en/of het UMC Utrecht, dienen bij voorkeur hun experimentaanvragen ter advisering voor te leggen aan de DEC. Indien zij toch gebruik willen maken van een andere DEC, dan dienen zij voor aanvang van de experimenten het positieve advies van de andere DEC, de toestemmingsbrief van de betrokken vergunninghouder en het onderliggende onderzoeksplan voor te leggen aan de DEC. Dit, om te verifiëren of het voorgestelde onderzoek in lijn is met het beleid van de Universiteit Utrecht en/of het UMC Utrecht.
- C. Externen die gebruik willen maken van faciliteiten van de Universiteit Utrecht en/of het UMC Utrecht, dienen in principe gebruik te maken van de diensten van de proefdierdeskundigen van de Universiteit Utrecht en/of het UMC Utrecht. In een uitzonderlijke situatie kunnen de vergunninghouders van de Universiteit Utrecht en/of het UMC Utrecht toestaan dat de externe partij hiervan afwijkt. In dit geval

zullen vooraf, in overleg met de proefdierdeskundigen van de Universiteit Utrecht en het UMC Utrecht, afspraken moeten worden gemaakt over de advisering en het toezicht ter plaatse waarbij de proefdierdeskundigen van de Universiteit Utrecht en het UMC Utrecht in een "toezicht op toezicht" rol zullen acteren. Deze afspraken worden op schrift gesteld en dienen in overeenstemming te zijn met het beleid van de Universiteit Utrecht en/of het UMC Utrecht.

2.9. BELEID UNIVERSITEIT UTRECHT EN UMC UTRECHT INZAKE WERKEN OP BUITENLOCATIES

Het beleid ten aanzien van de onderzoekers van de Universiteit Utrecht en het UMC Utrecht die op andere (niet zijnde Universiteit Utrecht/UMC Utrecht) locaties dierexperimenten uitvoeren, is als volgt vastgesteld.

- A. Onderzoekers van de Universiteit Utrecht of het UMC Utrecht die op andere locaties dierexperimenten uitvoeren of proefdieren huisvesten dienen bij voorkeur, om administratieve voordelen, gebruik te maken van de DEC. Indien zij een andere DEC raadplegen, dienen zij een positief DEC advies naar de DEC te sturen.
- B. Toezicht en advisering kunnen om praktische redenen ook door een proefdierdeskundige van de andere locatie worden uitgevoerd. Daarbij moeten afspraken worden gemaakt tussen de proefdierdeskundigen van de Universiteit Utrecht en het UMC Utrecht en de externe deskundige over informatie m.b.t. de dieren en de jaarregistratie van de dierproeven t.b.v. de verantwoording richting de overheid.

Hoofdstuk 3: Over het werken met proefdieren door medewerkers UMC Utrecht en Universiteit Utrecht

Naast de wettelijke voorschriften, vastgelegd in de Wet op de Dierproeven (1977, aangepast in 1997), nader uitgewerkt in het Dierproevenbesluit (1985, 1996) en in een aantal Codes of Practice, hebben de vergunninghouders Universiteit Utrecht en het UMC Utrecht een aantal administratieve en logistieke werkprocedures vastgelegd waaraan onderzoekers en opleiders die op het terrein van de Universiteit Utrecht en het UMC Utrecht dierexperimentele werkzaamheden willen verrichten, zich moeten committeren. In paragraaf 3.4. wordt stap-voor-stap uitgelegd welke handelingen een medewerker van de Universiteit Utrecht of het UMC Utrecht moet verrichten om dierexperimenteel onderzoek of onderwijs te mogen verrichten. Eerst enige algemeenheden.

3.1. WANNEER IS SPRAKE VAN EEN DIERPROEF – WANNEER IS EEN DIER EEN PROEFDIER?

Volgens artikel 1 van de Wet op de dierproeven is er sprake van een dierproef wanneer handelingen worden verricht aan een levend, gewerveld dier ten gevolge waarvan het dier ongerief kan (hoeft niet) ondervinden. Maar het is niet toegestaan zo maar elke handeling te verrichten. Dit is alleen toegestaan als de proeven gericht zijn op bepaalde belangen van mensen en dieren, en wel die van gezondheid of voeding.

De vergunninghouder staat ook in voor de juiste herkomst van de proefdieren. Proefdieren mogen alleen betrokken worden van erkende proefdierfokkerijen, van andere dierproeven nemende laboratoria en van dierenhandelaren die in het bezit zijn van een vergunning op grond van de Wet op de dierenbescherming. Voor dieren die niet afkomstig zijn uit deze bronnen, dient een aparte ontheffing aangevraagd te worden.

Met deze regeling wordt voorkomen dat dieren worden aangekocht van bedrijven/particulieren waarvan onduidelijk is hoe zij omgaan met dierenwelzijn en die geen garanties kunnen afgeven over de status van het dier (onbekend verleden, mogelijke infecties etc.). Beide aspecten zijn belangrijk. Hoe hoger de kwaliteit van het proefdier, hoe zekerder de uitslag van het experiment.

Bijzondere proefdieren:

Genetisch gemodificeerde dieren

Bijzondere eisen worden gesteld aan het maken van genetisch gemodificeerde dieren (ggo's). Alvorens men een ggo kan (laten) maken, dient eerst toestemming verkregen te worden van de Commissie Biotechnologie bij Dieren (CBD). Deze commissie toetst of wordt voldaan aan de voorschriften zoals gesteld in het Besluit Biotechnologie bij Dieren. De toetsingsprocedure door de CBD is openbaar en vergt doorgaans minimaal 6 maanden behandeltijd. Nadat toestemming is verkregen van de CBD dient eveneens een aanvraag bij de lokale dierexperimentencommissie (DEC) te worden voorgelegd. Tijdens het proces van het maken en genereren van een foklijn van de ggo's dienen de voorschriften zoals verwoord in de door de CBD verleende vergunning strikt te worden nageleefd. Per 1 januari 2010 is de CBD opgeheven en zal voortaan alleen een toetsing plaatsvinden door de dierexperimentencommissie.

Fokdieren met ongerief

Transgene of knock-out dieren, maar ook reguliere foklijnen kunnen op basis van hun genetische achtergrond een fenotype vertonen waarbij sprake is van ingebouwd ongerief. Voor een dergelijke fok met ongerief geldt dat deze beschouwd dient te worden als een dierproef (dit geldt voor gewone fokdieren niet). De eigenaar van deze foklijn dient er voor te zorgen dat een positief advies van de DEC wordt verkregen en de vergunninghouder toestemming heeft gegeven voor deze bijzondere fok.

3.2. WAAR MAG OP HET TERREIN VAN DE UNIVERSITEIT UTRECHT EN HET UMC UTRECHT MET PROEFDIEREN WORDEN GEWERKT?

Dierexperimenteel onderzoek bij de Universiteit Utrecht en het UMC Utrecht kan op verschillende locaties plaatsvinden. De meeste activiteiten vinden echter plaats in het Gemeenschappelijk Dierenlaboratorium (GDL). Dit facilitair instituut is een onderdeel van de Universiteit Utrecht. Het GDL is geaccrediteerd door de *Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International* en ISO-9001: 2000 gecertificeerd. Meer informatie over het GDL is te vinden op de website van het GDL (http://www.uu.nl/NL/faculteiten/diergeneeskunde/labs_diensten/gdl/Pages/default.aspx). Zie ook hoofdstuk 4, bijdrage directeur GDL.

3.3. EISEN AAN DE HUISVESTING EN VERZORGING

De Regeling huisvesting en verzorging van proefdieren is in 2001 aangepast. De uitgangspunten in deze wettelijke voorschriften zijn overgenomen uit de recent vernieuwde Europese norm. Belangrijke voorschriften zijn groeps-huisvesting voor van nature sociaal levende diersoorten en aanbieden van kooiverrijking. Ook de klimaat-omstandigheden (temperatuur, relatieve luchtvochtigheid, lichtintensiteit) dienen adequaat te worden gecontroleerd en dagelijks te worden geregistreerd.

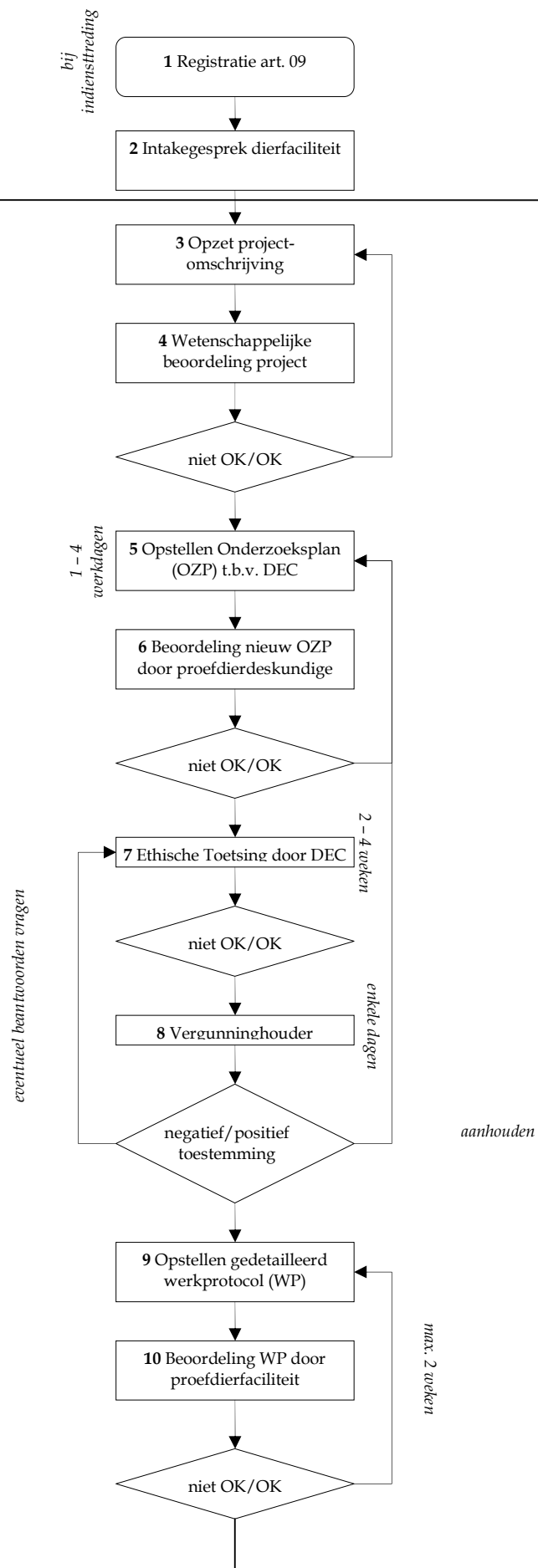
De Universiteit Utrecht en het UMC Utrecht zijn bezig met voorbereidingen voor de renovatie van de grootste proefdierlocatie op de Uithof: het GDL. Een aantal proefdierlocaties elders op de Uithof zal worden gesloten en worden geïntegreerd op de huidige locatie, die zal worden aangepast op nieuwe wet- en regelgeving (arbeidsomstandigheden, brandveiligheid, huisvesting dieren). Het gaat nadrukkelijk niet om een uitbreiding van de proefdierfaciliteiten.

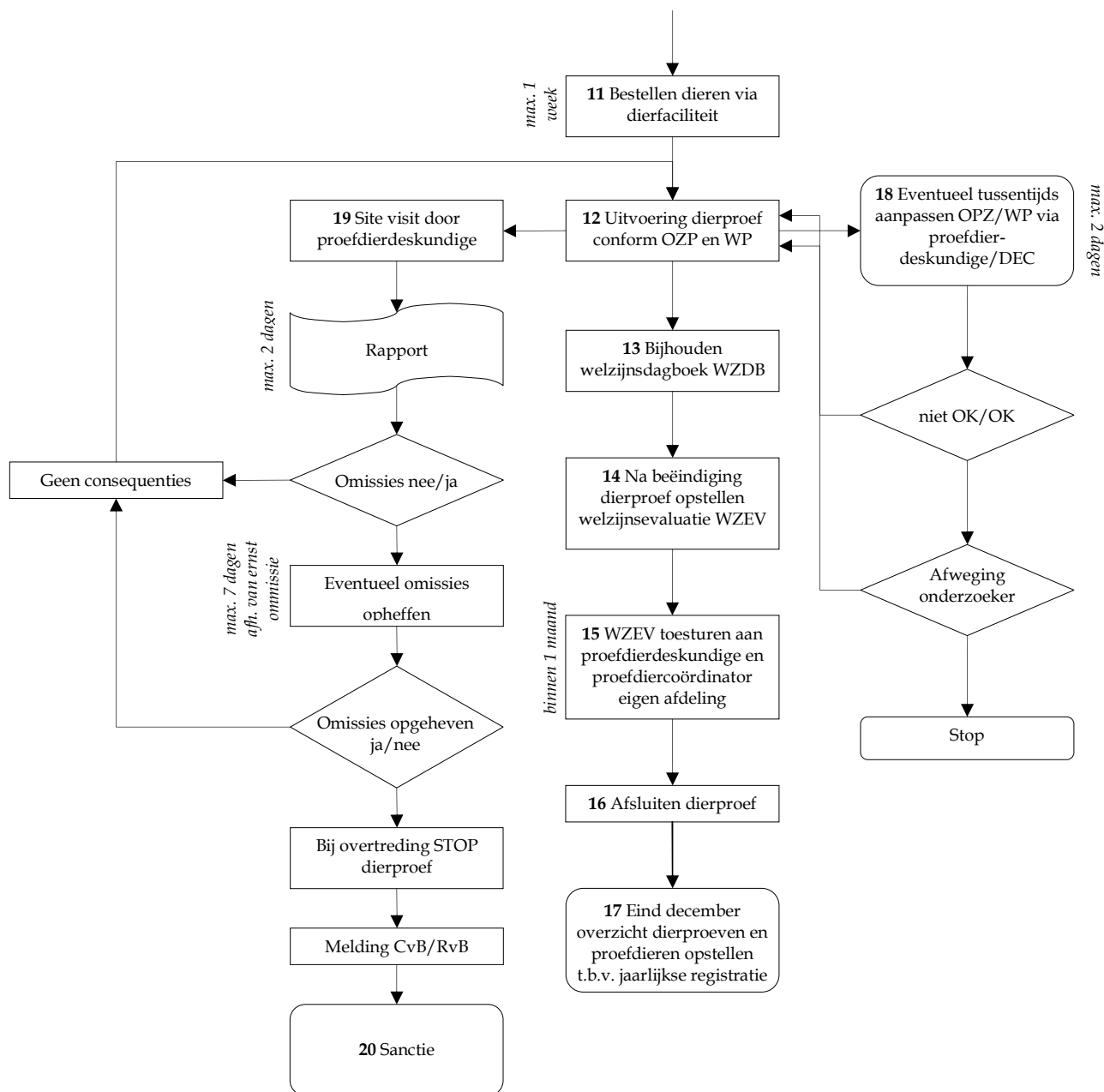


Figuur 4: Hondenverblijven in het dierenlaboratorium met op de voorgrond de uitloopruimte.

3.4. WERKINSTRUCTIE VOOR DE ONDERZOEKERS EN OPLEIDERS VAN HET UMC UTRECHT EN DE UNIVERSITEIT UTRECHT

Het schema hieronder geeft een samenvatting van de route die de onderzoeker of opleider moet volgen om proefdiergerelateerd onderzoek of onderwijs te kunnen doen. Voor alle duidelijkheid: de hier beschreven richtlijnen zijn voor biomedisch onderzoekers en docenten bij de Universiteit Utrecht en het UMC Utrecht bindend. Dit geldt ook voor externen die gebruik willen maken van de proefdierfaciliteiten van de Universiteit Utrecht of het UMC Utrecht.





TOELICHTING BIJ BOVENSTAAND SCHEMA:

3.4.1. Wie mag met een proefdier werken (schema 1)?

Eisen aan bevoegdheden en bekwaamheden van personen

Iedereen die op het terrein van het UMC Utrecht en de Universiteit Utrecht een dierexperiment wil verrichten, moet bij de proefdierdeskundige van deze instellingen geregistreerd staan als artikel 9 of artikel 12 (van de Wet op de dierproeven) bevoegd.

In het Dierproevenbesluit, m.n. art. 2, staat verwoord dat conform art. 9 van de Wet op de dierproeven (Wod) de persoon die verantwoordelijk is voor de opzet en uitvoering van een dierproef daartoe deskundig moet zijn. In de praktijk komt het er op neer dat een dergelijke bevoegdheid kan worden verkregen door het overleggen van een doctoraal/master diploma in een biomedische studierichting én een certificaat van de wettelijk voorgeschreven cursus proefdierkunde. Voor gastmedewerkers, studenten, stagiaires en medisch specialisten die deelnemen aan dierexperimenteel onderzoek gelden aparte regels. Zij moeten ook geregistreerd worden bij de Pdd-en en mogen alleen werken onder toezicht van een art. 9 of art. 12 bevoegd persoon.

Art. 12 van de Wod stelt eisen aan personen die betrokken zijn bij de dagelijkse verzorging van proefdieren en aan personen die belast zijn met de behandeling van de proefdieren wanneer deze in een dierproef worden gebruikt. In Nederland zijn een aantal erkende opleidingen/diploma's waar men een studie tot dierversorger, biotechnicus of medisch/ biologisch analist kan volgen.

In alle gevallen dient de bevoegdheid te worden geregistreerd bij de proefdierdeskundige door het opsturen van een art. 9 of een art. 12 registratieformulier.

Naast bevoegd moeten personen die handelingen aan dieren verrichten ook aantoonbaar bekwaam zijn. De vaststelling van de bekwaamheid gebeurt in de regel door de proefdierdeskundige. Het is niet ongebruikelijk dat de proefdierdeskundige daarbij de visie van andere personen met bekende bekwaamheid betreft.

Het departement Dier in Wetenschap en Maatschappij van de Universiteit Utrecht coördineert de proefdierkunde opleiding in Nederland.

3.4.2. Intakegesprek bij de proefdierfaciliteit en informatiebijeenkomst bij de proefdierdeskundige (schema 2)

Dierproeven bij de Universiteit Utrecht en het UMC Utrecht kunnen plaatsvinden in diverse dierfaciliteiten. Het Gemeenschappelijk Dierenlaboratorium (GDL) is de faciliteit waar de meeste proefdiergerelateerde activiteiten plaatsvinden. Alvorens toegelaten te worden tot één van de dierfaciliteiten, is het noodzakelijk dat een intakegesprek plaatsvindt. Voor iedere dierfaciliteit is daarvoor een persoon aanspreekbaar. Tijdens het intakegesprek worden interne regels nader toegelicht en kunnen de mogelijkheden voor ondersteuning bij de uitvoering van dierproeven worden besproken.

Nieuwe (gast-) onderzoekers (art.9), dierversorger, biotechnici, analisten (art.12) en stagiaires, studenten die voor het eerst dierproeven gaan uitvoeren binnen de Universiteit Utrecht en het UMC Utrecht worden ook door de proefdierdeskundigen uitgenodigd voor een informatiebijeenkomst. Op deze verplichte bijeenkomst geven de proefdierdeskundigen informatie omtrent de wettelijke regels die nageleefd dienen te worden en de wijze waarop daar middels interne procedures invulling aan is gegeven om in Utrecht dierproeven te kunnen uitvoeren (bevoegdheden, DEC aanvraag, werkprotocol, welzijnsbewaking, etc.).

3.4.3. Bevoegd, bekwaam en nu aan de slag met (proef)dieren? Opzet project-omschrijving (schema 3)

Voordat een Universiteit Utrecht of UMC Utrecht medewerker toestemming krijgt van de vergunninghouder om te starten met het dierexperimentele werk, zal hij eerst goed moeten omschrijven waarom en hoe hij zijn onderzoek of onderwijs waar de dierproef een onderdeel van uitmaakt, wil gaan opzetten. Dit legt een onderzoeker of opleider vast in een projectomschrijving (die later als basis dient voor de aanvraag die de onderzoeker of opleider gaat indienen bij de dierexperimentencommissie, 7).

3.4.4. Wetenschappelijke beoordeling van een dierproef (schema 4)

De voorgenomen dierproef/dierproeven dient/-en vooraf op wetenschappelijke kwaliteit te zijn beoordeeld. Deze beoordeling kan op diverse niveaus plaatsvinden en hoeft zich niet tot één niveau te beperken. Zo kan de aanvraag op projectniveau worden beoordeeld door een externe financierende instelling (bijvoorbeeld NWO, Hartstichting, industrie). Intern kan de beoordeling door een wetenschapscommissie op facultair of afdelingsniveau plaatsvinden. Een beoordeling kan ook plaatsvinden in de vorm van rechtstreeks overleg met een wetenschappelijk leidinggevende.

3.4.5. Opstellen onderzoeksplan/onderwijsonderdeel voor de dierexperimentencommissie (schema 5)

Nadat diverse gremia akkoord zijn gegaan met het globale onderzoeksplan of onderwijsonderdeel (zie paragraaf 3.5.4), moet de onderzoeker of opleider voor het onderdeel waarbij hij met proefdieren gaat werken, toestemming vragen aan de vergunninghouder. Om een aanvraag voor dierexperimenteel onderzoek of onderwijs goed te kunnen beoordelen vraagt de vergunninghouder advies aan een dierexperimentencommissie. De dierexperimentencommissie maakt op haar beurt ook gebruik van het advies van de proefdierdeskundigen (zie paragraaf 3.5.6).

De onderzoeker/docent (art. 9 bevoegd) die verantwoordelijk is voor de opzet en uitvoering van de dierproef vult voor de ethische toetsing een DEC formulier in: deel A, deel B en deel C. In het DEC formulier zijn ten minste alle wettelijk voorgeschreven vragen (art. 2a Dierproevenbesluit) opgenomen. Een DEC formulier kan meerdere C-delen bevatten. In het C-deel wordt de proefopzet, de ingrepen op proefdieren en het daarmee gepaard gaande ongerief, anesthesie, pijnbestrijding, het humane eindpunt, wijze van doden, etc. beschreven. Het C-deel dient als basis voor het werkprotocol (WP).

3.4.6. Beoordeling DEC aanvraag door de proefdierdeskundige (pre-advies) (schema 6)

Een beoordeling vooraf van een DEC-aanvraag (formulier A, B en C) door de proefdierdeskundige (pre-advies) helpt de beoordeling door de DEC te bespoedigen. Voor alle nieuwe DEC aanvragen is deze beoordeling voorgeschreven. De onderzoeker/docent moet beargumenteren waarom een advies van de Pdd niet wordt overgenomen.

3.4.7. Toetsing door de DEC (schema 7)

Vergunninghouders UMC Utrecht en Universiteit Utrecht maken gebruik van de dierexperimentencommissie van het Academisch Biomedisch Cluster (DEC). (Het Academisch Biomedisch Cluster wordt sinds 2009 Utrecht Life Sciences genoemd.)

De ethische toetsing van dierexperimenteel onderzoek of onderwijs is pas sinds de herziening van de Wet op de dierproeven in 1997 een wettelijke verplichting. De DEC is geen commissie van de vergunninghouders Universiteit Utrecht en UMC Utrecht. De DEC is een onafhankelijke commissie die aan meerdere vergunninghouders advies uitbrengt.

Nadat de proefdierdeskundige zijn commentaar kenbaar heeft gemaakt aan de aanvrager, zendt deze de (vaak aangepaste) aanvraag naar de DEC. De DEC maakt op basis van de aangeleverde informatie over wetenschappelijke en maatschappelijke relevantie enerzijds en over de uit te voeren handelingen en daaraan gerelateerde te verwachten ongerief dat de dieren mogelijkerwijs zullen ondergaan, een afweging. Dit is een lastige taak.

De DEC brengt het uiteindelijke advies (positief of negatief) uit aan de vergunninghouder, in casu de decaan Geneeskunde (UMC Utrecht) of de rector (Universiteit Utrecht). Het is dus de Raad van Bestuur van het UMC Utrecht of het College van Bestuur van de Universiteit Utrecht die toestemming geeft voor het uitvoeren van het dierexperimentele onderzoek of onderwijs, niet de dierexperimentencommissie. Voordat het advies wordt afgegeven (bij vragen, onduidelijkheden etc, intentie tot negatief advies), communiceert de DEC met de verantwoordelijke onderzoeker/docent.

- i. Ook elke wijziging van een oorspronkelijk ingediend en goedgekeurd protocol moet voor advies voor worden gelegd aan een dierexperimentencommissie. Dit geldt voor alle wijzigingen hoe klein ook. In het reglement van de DEC is vastgelegd dat voor het verkrijgen van een toestemming voor een kleine wijziging van het door de vergunninghouder goedgekeurde protocol in veel gevallen het positief advies van de proefdierdeskundigen voldoet (19).

Ook kleine wijzigingen die leiden tot een vermindering van het ongerief worden in Utrecht doorgegeven aan de DEC via de proefdierdeskundige en komen bij de betreffende aanvraag in het archief.

3.4.8. Besluit van de vergunninghouder (schema 8)

In de meeste gevallen neemt de vergunninghouder het advies van de DEC over en stuurt vervolgens binnen 2 dagen na de DEC-vergadering de verantwoordelijk onderzoeker/docent een brief met dit besluit. In zeer bijzondere gevallen kan de vergunninghouder negatief oordelen over een positief advies van de DEC. De vergunninghouder kan nooit een negatief advies omzetten in een positief besluit.

In die gevallen waarbij de DEC een negatief advies uitbrengt, kan de verantwoordelijk onderzoeker de Minister van VWS verzoeken de Centrale Commissie Dierproeven een bindende uitspraak te laten doen.

Het verrichten van een dierproef zonder positief advies van de DEC en toestemming van de vergunninghouder wordt conform de Wod beschouwd als een overtreding. Evenmin is het toegestaan de dierproef uit te voeren op een andere wijze, dan door de DEC goedgekeurd.

3.4.9. Aanmelding en goedkeuring werkprotocol bij de proefdierlocatie (schema 9 en 10)

Nadat de onderzoeker de toestemmingsbrief van de vergunninghouder heeft ontvangen meldt de onderzoeker zich met de toestemmingsbrief aan bij de proefdierfaciliteit. Tevens beschrijft de onderzoeker gedetailleerd in een werkprotocol (WP) de dierproef op basis van wat in het C-deel van het DEC formulier staat vermeld. Het WP is bestemd voor de proefdierlocatie en dient ter goedkeuring voorgelegd te worden aan de proefdierlocatie alvorens de proef kan worden gestart. Naast een exact behandelingschema worden in het WP ook afspraken over verantwoordelijkheden vastgelegd (wie doet wat en wanneer). Voorts bevat het een heldere beschrijving van het te verwachten ongerief, het humane eindpunt, de methode van euthanasie en de kadaverbehandeling. Ook worden telefoonnummers vermeld om te kunnen garanderen dat, ook buiten kantooruren, met de verantwoordelijke personen kan worden gecommuniceerd.

Het WP bevat verder o.a. informatie over veiligheidsaspecten, de uitvoerbaarheid en planning van de dierproef, locatie en wijze van huisvesting van proefdieren, etc. kan worden verwezen naar interne procedures die gelden in de betreffende proefdierfaciliteit (bijvoorbeeld het GDL).

Het werkprotocol moet geaccordeerd worden door de medewerkers van het dierfaciliteit.

3.4.10. Dieren bestellen (schema 11)

Als de toestemmingsbrief van de vergunninghouder bij de onderzoeker of opleider (en in kopie bij de proefdierfaciliteit) is binnengekomen, wordt er bij de proefdierlocatie een project/studie geopend. Dieren worden in overleg met de afdeling waar de dieren worden gehuisvest, besteld. Dieren worden besteld door middel van een volledig ingevuld aanvraagformulier 'levering proefdieren' en 'studie/werkprotocolprotocol (9)' met bijlagen en ongeriefscorelijst. Wekelijks worden de bestellingen door de huisvestende afdeling uitgevoerd. De levering van grote dieren is variabel en hangt o.a. af van de beschikbaarheid. Varkens worden elke 2 weken geleverd; honden en katten op aanvraag en in overleg met de leverancier. Geiten en schapen worden acht weken na bestelling geleverd.

Wanneer geen sprake is van eigen fok worden de dieren van een externe leverancier betrokken. Met uitzondering van de klinische afdelingen van de faculteit der Diergeneeskunde vinden bestellingen van proefdieren plaats via het GDL. Bij het GDL wordt vooraf getoetst of de bestelling past binnen de voorwaarden, zoals vastgelegd in het DEC-advies.

Kleine proefdieren met een onbekende gezondheidsstatus dienen vooraf meestal eerst gesaneerd te worden.

3.4.11 Uitvoering dierproef (schema 12)

Bij de uitvoering van een dierproef is het niet toegestaan af te wijken van het DEC-formulier dat door de DEC is beoordeeld en van een positief advies voorzien. Het is ook niet toegestaan af te wijken van het werkprotocol zoals dat is goedgekeurd door de proefdierlocatie. Constatering van het verrichten van ingrepen in afwijking van de DEC formulieren/WP wordt conform de Wod beschouwd als een overtreding. In het WP dient de onderzoeker (art.9) dan wel de persoon aan wie het is gedelegeerd realisatiedata in te vullen en te paraferen om vast te leggen dat een (be)handeling is uitgevoerd. Eventuele noodzakelijke aanpassingen in de DEC formulieren/WP dienen vooraf door de onderzoeker aan de proefdierdeskundige te worden voorgelegd (*zie hieronder: tussentijdse aanpassingen*).

Het WP dient aanwezig te zijn in (de nabijheid van) het diervverblijf waar de dierproeven worden uitgevoerd.

3.4.12 Tussentijdse aanpassingen (schema 18)

Tijdens de uitvoering van een dierexperiment kan men (bijvoorbeeld door het beschikbaar komen van nieuwe informatie, door voortschrijdend inzicht, of door tegenslag) tot de conclusie komen dat de door de DEC goedgekeurde DEC formulieren/WP bijstelling behoeft. Voor een aanpassing van de DEC formulieren/WP is formeel toestemming nodig. In veel gevallen kan gebruik gemaakt worden van een versnelde procedure via de proefdierdeskundigen.

Een verzoek voor een wijziging van de DEC formulieren/WP kan eventueel eerst mondeling met de proefdierdeskundige worden voorbesproken. Het verzoek dient echter altijd per e-mail via art14@uu.nl, en met redenen omkleed aan de proefdierdeskundigen te worden gestuurd. Het verzoek dient vergezeld te gaan van een formulier "kleine wijziging" met een aantal gegevens die nodig zijn voor het verwerken van het verzoek door het DEC secretariaat. Het kan zijn dat de proefdierdeskundigen en/of de DEC nog vragen/opmerkingen bij een verzoek tot aanpassing hebben. Uiteindelijk zal de proefdierdeskundige in overleg met de DEC bepalen of het verzoek om een aanpassing via de proefdierdeskundige dan wel via de DEC kan worden afgehandeld.

3.4.13. Tijdens de dierproef bijhouden van het welzijn (schema 13)

De dieren, evenals de omstandigheden waarin de dieren worden gefokt, gehouden of gebruikt, worden dagelijks minimaal eenmaal gecontroleerd (wettelijk voorgeschreven: Artikel 18.1. Regeling huisvesting en

verzorging proefdieren. 30 januari 2001). De dagelijkse controle gebeurt door de diervverzorgers en wordt geregistreerd en geparafeerd in het zgn. ruimtelogboek.

Daarnaast is voorgeschreven dat tijdens de uitvoering van de dierproef het welzijn van de proefdieren nauwkeurig wordt gecontroleerd door de onderzoeker dan wel de persoon aan wie het gedelegeerd is. Registratie van het welzijn vindt minimaal één maal per week plaats of zoveel vaker als relevant is. Zo is het aannemelijk dat dieren waarbij optreden van ongerief ten gevolge van een behandeling wordt verwacht (bijvoorbeeld kort na het ondergaan van een chirurgische ingreep) vaker worden geobserveerd dan dieren waarbij geen welzijnsaantasting wordt verwacht. Een gedetailleerde inspectie van de dieren vindt plaats aan de hand van een vooraf door de onderzoeker opgestelde lijst van welzijns- (lees ongeriefs-) indicatoren ofwel klinische verschijnselen, die staat weergegeven in het WP en welzijnsdagboek (WZDB).

De diervverzorgers/biotechnicus (art.12) of verantwoordelijk onderzoeker(art.9) constateert ongerief en legt dit vast in het WZDB. De art.12 of art.9 beoordeelt of de aard en mate van het ongerief afwijkt van het ongerief dat is vastgelegd in het WP.

Komt de aard en mate van het ongerief overeen met hetgeen is vastgelegd in het WP: geen actie, tenzij anders met onderzoeker afgesproken. De art.12/art.9 legt dit vast in het WZDB. Indien geen afwijkingen worden geconstateerd, dan kan worden volstaan met het plaatsen van een GB (Geen Bijzonderheden) en een paraaf. Is de mate van ongerief groter of anders dan die is vastgelegd in het WP, dan volgt actie, bijvoorbeeld via de procedure beschreven in "melding ongerief" gehanteerd in het GDL.

Vooraf is in het C-deel (DEC-aanvraag) en het WP vastgesteld onder welke condities sprake is van een zgn. humaan eindpunt. Een dergelijke toestand wordt bereikt wanneer sprake is van onnodig lijden van het dier én het risico dat het dier daardoor geen bijdrage meer zal kunnen leveren aan het onderzoek. Indien de klinische verschijnselen een niveau hebben bereikt waarvan vooraf werd bepaald dat het overeenkomt met een humaan eindpunt, dan dient het dier uit de proef genomen te worden, dan wel behandeld, dan wel te worden gedood.

Het paraferen van het ruimtelogboek en het WZDB is slechts toegestaan aan een persoon die beschikt over een art. 9 of 12 bevoegdheid. Het welzijnslogboek dient aanwezig te zijn in (de nabijheid van) het diervverblijf waar de dierproeven worden uitgevoerd.

3.4.14. Afsluiten dierproef en opstellen welzijnsevaluatie (schema 14, 15 en 16)

Het is van belang voor ieder proefdier dat in het dierexperiment werd ingezet exact in het werkprotocol vast te leggen op welk moment (datum) de dierproef voor dat specifieke dier als beëindigd kan worden beschouwd. Tevens is het van belang vast te leggen wat de toestand was van het proefdier op dat moment. Er zijn drie opties:

- Het dier werd gedood in het kader van de dierproef t.b.v. post mortem onderzoek.
- Het dier was nog in leven aan het eind van de dierproef en werd vervolgens gedood omdat er geen mogelijkheden waren voor hergebruik.
- Het dier werd aan het eind van de dierproef in leven gelaten en is eventueel beschikbaar voor hergebruik. Dit betekent dat deze dieren door andere onderzoekers/opleiders opnieuw ingezet kunnen worden. Dit kan alleen onder bepaalde voorwaarden geschieden. Zo mogen de dieren niet worden ingezet voor een dierproef met verwacht ernstig ongerief indien de dieren al eerder in een andere studie ernstig ongerief hebben ervaren.

Nadat de laatste handelingen aan alle dieren zijn verricht kan het dierexperiment als afgesloten worden beschouwd en dient de verantwoordelijk onderzoeker een welzijnsevaluatie op te stellen. De welzijnsevaluatie dient informatie te bevatten over het werkelijke ongerief dat de dieren hebben ervaren. Verder biedt het de mogelijkheid om geplande en/of onverwachte wijzigingen in het verloop van de dierproef te vermelden (zoals vastgelegd in het WZDB).

Het welzijnsevaluatieformulier dient in kopie naar de proefdierdeskundige en naar de proefdiercoördinator van de eigen afdeling te worden gestuurd. Dit dient binnen één maand na afronding van de dierproef te gebeuren.

3.4.15. Jaarregistratie proefdieren & dierproeven (schema 17)

De overheid verlangt van alle vergunninghoudende instellingen dat zij over ieder kalenderjaar gedetailleerde informatie aanleveren over de balans van het aantal proefdieren en over alle dierproeven die werden verricht. Dit houdt in dat alle verantwoordelijk onderzoekers (art.9) binnen de Universiteit Utrecht en het UMC Utrecht die proefdieren in hun beheer (in fok, voorraad of experiment) hadden, dienen aan te geven welke aantallen dieren er aanwezig waren op 1 januari en op 31 december en welke aantallen dieren er werden aan- en afgevoerd. Daarnaast dient van alle dierproeven die in het bewuste kalenderjaar werden afgerond een groot aantal details te worden aangeleverd. De welzijnsevaluatie kan bij het verzamelen van deze laatste gegevens behulpzaam zijn. De proefdierdeskundigen van de Universiteit Utrecht en het UMC Utrecht verzamelen alle informatie t.b.v. de jaarregistratie en sturen deze uiterlijk op 15 maart naar de Voedsel en Waren Autoriteit.

3.4.16. Site visits door de proefdierdeskundigen (schema 19)

Een van de taken van de proefdierdeskundige is het houden van toezicht op het welzijn van de proefdieren voor, tijdens en na het experiment. Daartoe bezoeken zij een aantal keren per jaar (volgens vooraf vastgestelde frequentie) locaties waar dieren zijn gehuisvest of waar (be)handelingen aan dieren worden uitgevoerd. De onderzoekers worden niet van te voren op de hoogte gebracht van een voorgenomen bezoek. Tijdens een dergelijke 'site visit' wordt de toestand van de dieren evenals de administratie (WP incl. eventuele amendementen en WZDB) gecontroleerd. Ook wordt gekeken naar de huisvestings- en klimaatomstandigheden.

Van iedere site visit wordt door de proefdierdeskundige een rapport opgesteld dat aan de betrokken personen (onderzoekers, biotechnici en diervverzorgers) wordt toegezonden. In het rapport wordt aangegeven welke zaken in orde werden bevonden en welke niet en worden eventueel opmerkingen gemaakt of vragen gesteld. Ook kijken de proefdierdeskundigen naar de wijze van uitvoering van dierproeven/ingrepen en naar de bekwaamheid van de uitvoerder.

Indien er zaken worden geconstateerd die niet in orde zijn, wordt de verantwoordelijke persoon gesommeerd zo spoedig mogelijk doch uiterlijk binnen 5 werkdagen te reageren door het opheffen van de geconstateerde omissies en daarover bericht te sturen aan de proefdierdeskundige. De proefdierdeskundige is gehouden de vergunninghouder te informeren indien binnen de gestelde termijn niet (adequaat) wordt gereageerd. De vergunninghouder zal vervolgens overgaan tot uitvoering van haar sanctiebeleid (zie schema 21).

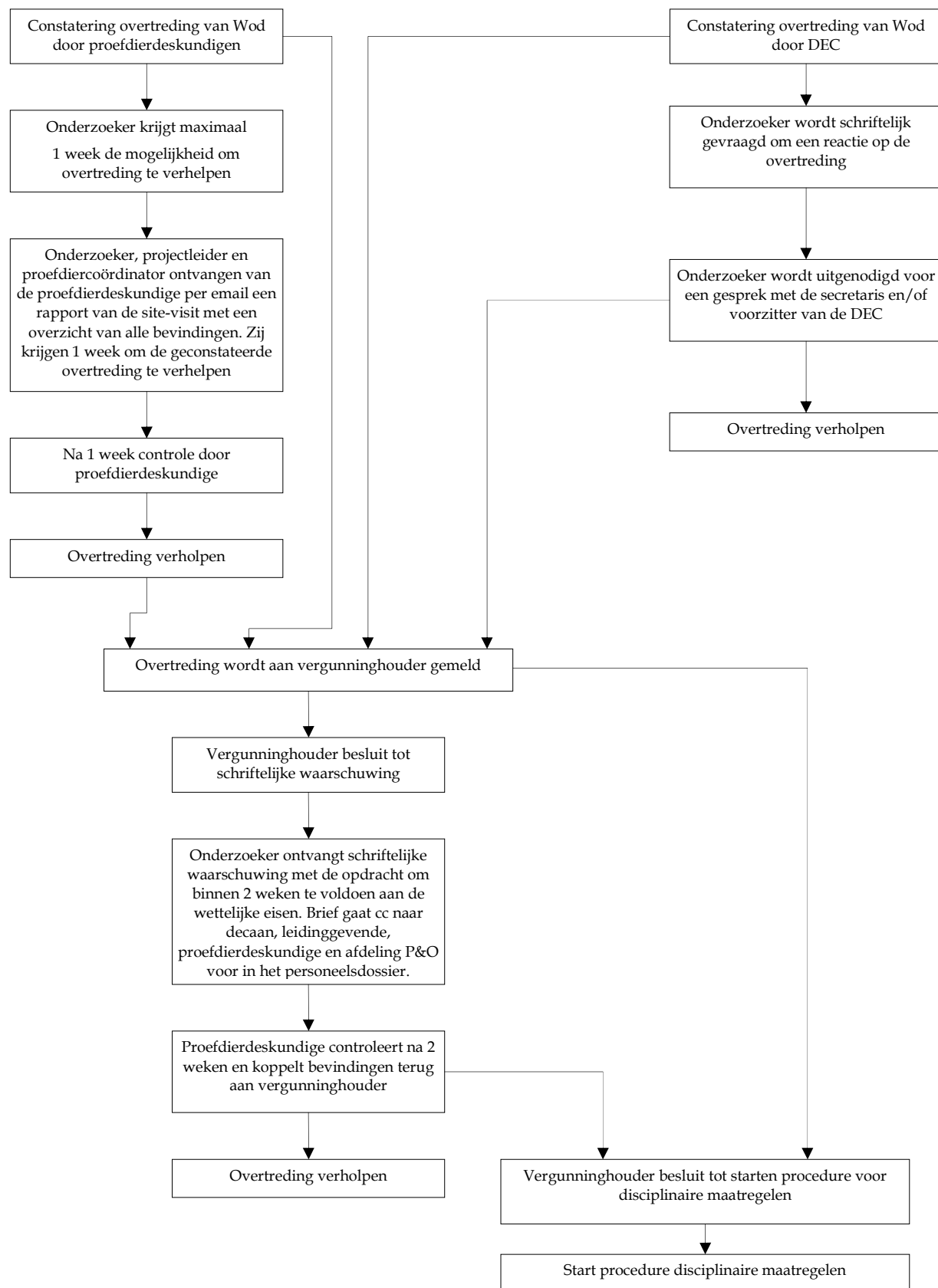
3.5. SANCTIEBELEID: (SCHEMA 20).

Zie schema op pagina 36.

Toelichting op schema "Procedure overtreding Wod"

- De DEC (lees verder bij x) of de proefdierdeskundige (lees verder bij y) constateert een (mogelijke) overtreding van de Wod.
- (x) De Dec informeert schriftelijk bij de onderzoeker of deze constatering juist is en vraagt om een reactie.
- Afhankelijk van de aard van de overtreding en de reactie van de onderzoeker wordt de onderzoeker uitgenodigd voor een gesprek met ofwel de ambtelijk secretaris DEC (eventueel aangevuld met voorzitter DEC) ofwel met de vergunninghouder.
- De DEC besluit of dit gesprek afdoende is of dat de betrokken vergunninghouder geïnformeerd wordt (b).
- (y) De proefdierdeskundige besluit of de onderzoeker maximaal één week de mogelijkheid krijgt de overtreding te verhelpen (a) of dat het feit direct aan de vergunninghouder wordt gemeld (b).
- (a) In een emailbericht ontvangen de onderzoeker, de projectleider en de proefdiercoördinator een rapport van de site-visit met daarbij een overzicht van alle bevindingen. In geval van een geconstateerde tekortkoming krijgen zij één week de tijd om ervoor te zorgen dat de omissie is opgeheven.
- Na één week volgt controle door proefdierdeskundige.
- Wanneer opnieuw een overtreding wordt geconstateerd bij de controle na één week door de proefdierdeskundige dan wordt de vergunninghouder geïnformeerd.
- (b) Proefdierdeskundige of DEC informeert de betrokken vergunninghouder.
- De vergunninghouder besluit of (1) een schriftelijke waarschuwing wordt gegeven of dat (2) de procedure voor disciplinaire maatregelen ingegaan wordt.
- (1) Vergunninghouder stuurt de betreffende persoon een schriftelijke waarschuwing met de opdracht om binnen 2 weken te voldoen aan de wettelijke eisen. De brief gaat cc naar de decaan, de leidinggevende en de afdeling P&O voor in het personeelsdossier. Vermeld wordt dat de brief opgenomen wordt in het personeelsdossier, zodat het meegenomen kan worden in het jaarlijkse functioneringsgesprek. In de brief wordt tevens gemeld dat als na 2 weken niet voldaan wordt aan de wettelijke eisen, de mogelijkheid bestaat dat sancties opgelegd zullen worden.
- Proefdierdeskundigen controleren na 2 weken en koppelen hun bevindingen terug aan de vergunninghouder.
- Wanneer opnieuw een overtreding wordt geconstateerd, wordt de standaardprocedure voor het opleggen van een disciplinaire maatregel opgestart.

Procedure overtreding Wod



- (2) Opstarten procedure voor disciplinaire maatregel:
- ◆ Universiteit Utrecht:

Zie voor de universiteit de website www.uu.nl/werken/arbeidsvoorwaarden/regelingen/regeling_orde en disciplinaire maatregelen. In dit geval is er een kleine afwijking van de beschreven procedure: niet de mandataris, maar de proefdierdeskundige richt het verzoek tot het opleggen van een maatregel aan het college van bestuur. Het college van bestuur (= de portefeuillehouder personeel) meldt het voornemen tot het opleggen van een disciplinaire maatregel (+ welke) schriftelijk aan de medewerker en nodigt hem uit voor een verantwoordingsgesprek. Na het gesprek neemt het college van bestuur een officieel besluit over het al dan niet opleggen van een maatregel. Op grond van de CAO NU moet de op te leggen maatregel in verhouding staan tot het plichtsverzuim.
- ◆ UMC Utrecht:

Voor het UMC Utrecht geldt dat de in de CAO genoemde disciplinaire maatregelen ingezet kunnen worden. Dat wil zeggen:

 - ◆ officiële schriftelijke berisping;
 - ◆ eenmalige inhouding deel van salaris;
 - ◆ overplaatsing naar andere functie;
 - ◆ voorwaardelijk ontslag (nog 1 x en u wordt ontslagen);
 - ◆ schorsing, al dan niet met stopzetten salaris;
 - ◆ onmiddellijk ontslag.
- ◆ Voor de Universiteit Utrecht kan daarnaast gedacht worden aan:
 - ◆ opnieuw artikel 9 cursus doen;
 - ◆ taakstraf (dag meelopen met dierverzorger, onderwijs geven over regelgeving m.b.t. dierproeven, hokken schoonmaken);
 - ◆ geen nieuwe DEC-aanvragen mogen doen voor een bepaalde periode;
 - ◆ stopzetten onderzoek voor een bepaalde periode.

Hoofdstuk 4: Alternatieven en initiatieven

4.1 VERSLAG VAN HET SYMPOSIUM 'LOOKING INTO THE CRYSTAL BALL: THE LABORATORY ANIMAL IN A CHANGING WORLD'

F. Ohl, Departement Dier, Wetenschap en Maatschappij, Universiteit Utrecht

H.B.W.M. Koëter, Orange House Partnership, België

C.F.M. Hendriksen, Nederlands Vaccin Instituut en het Nationaal Centrum Alternatieven, Universiteit Utrecht

Ter gelegenheid van niet minder dan drie lustrums (25 jaar afdeling Proefdierkunde, 15 jaar Nationaal Centrum Alternatieven voor dieren en 5 jaar Departement Dier, Wetenschap en Maatschappij), was de Universiteit Utrecht gastheer van een driedaags internationaal symposium. Van 5 - 7 februari 2009 werd niet alleen intensief gesproken over de succesvolle toepassing van de 3V's van Russell & Burch (Engels: 3 Rs: Replace, Reduce and Refine) bij het gebruik van proefdieren in de afgelopen 50 jaar, maar ging het daarnaast ook over toekomstige 3V-ontwikkelingen.

Na een aantal inspirerende plenaire lezingen op de eerste dag, kwamen op dag 2, in elf parallelle workshops, de volgende onderwerpen uitgebreid aan de orde:

Housing of laboratory animals	Better animal models: better therapeutics
3R's in genetics of animal models	Issues related to using fish species for research
3R's and regulatory testing	Translational research: claim and reality
3R's in education: animals, alternatives and attitude	Welfare assessment
Biotechnical view on the future of the 3R's	Impact of law and regulations on the 3R implementation
Societal aspects of responsible use of laboratory animals	

De conclusies en benoemde prioriteiten van alle workshops met betrekking tot toekomstige 3V-ontwikkelingen werden later bediscussieerd in een plenaire zitting. Het resultaat van deze discussie wordt hieronder samengevat.

1. Behoeftte om de 3V's te blijven bevorderen. Unaniem deelden de deelnemers de mening dat het bevorderen van Vervanging, Vermindering en Verbetering (3V's) van proefdiergebruik bij wetenschappers en technisch personeel in alle onderzoekdisciplines verder moet worden voortgezet en gestimuleerd. Hoewel de resultaten van 50 jaar 3V's worden erkend, valt er meer te bereiken, vooral met betrekking tot communicatie, onderwijs, harmonisatie van (vooral) wetgeving, data-sharing en ethische afweging.

Jann Hau tijdens het symposium: "Hoewel een actieve implementatie van de 3V's tijdens de afgelopen 50 jaar heeft plaatsgevonden, is er nog behoefte aan verdere verbetering."

2. De communicatie over proefdiergebruik en alternatieven dient te worden verbeterd en bevorderd. Deze conclusie kreeg de steun van alle deelnemers van de plenaire sessie. In het bijzonder is er behoefte aan een proactieve, open, transparante en eerlijke dialoog tussen hen die bij dierproeven betrokken zijn en de maatschappij. Dit kan worden bereikt door oprichting van een institutioneel forum van alle belanghebbende partijen op het gebied van dierproeven. De gesprekspartners zouden wetenschappers, technische deskundigen, dierenwelzijnexperts en vertegenwoordigers van het grote publiek (de niet-betrokkenen) moeten omvatten. Bovendien is verbetering noodzakelijk van intra- en interdisciplinaire communicatie onder en tussen wetenschappers die met proefdieren werken en wetenschappers die de resultaten uit dierproeven in de praktijk toepassen, zowel vanuit de academia, de industrie als overheidsinstellingen.

Frauke Ohl tijdens het symposium: "Wij moeten ons realiseren dat, onafhankelijk van alle 3V's ontwikkelingen die wij vanuit de binnenkant kunnen zien, de maatschappelijke beeldvorming over de rechtvaardiging van dierproeven vaak gebaseerd is op eenzijdige misinformatie zonder betrokkenheid van proefdierwetenschappers. Daarom zou één van onze belangrijke doelstellingen moeten zijn het verbeteren van de communicatie naar de maatschappij door een meer proactieve en qua communicatie beter georganiseerde opstelling."

3. Professioneel onderwijs en de informatie aan niet-deskundigen behoeven verbetering. Onderwijs voor studenten, wetenschappers, besluitvormers en leden van ethische commissies in de levenswetenschappen (zie boven) is essentieel voor de optimale bevordering van 3V-ontwikkelingen. Onderwijs en trainingsprogramma's op universiteiten en andere opleidingsfaciliteiten moeten worden geharmoniseerd om succesvol te kunnen zijn. Dergelijk onderwijs zou grondig en vernieuwend moeten zijn en een flink stuk praktische opleiding moeten omvatten. Vooral het laatstgenoemde vraagt om een zorgvuldig afweging tussen het gebruik van dieren in het onderwijs om verfijning te waarborgen (door bijvoorbeeld

handelingen aan dieren goed te oefenen) en het optimale gebruik van vervangingsalternatieven in het onderwijs. Voorts waren de deelnemers aan het symposium van mening dat de inzet van de specifieke deskundigheid van hen die betrokken zijn bij proeven op dieren zou moeten worden geoptimaliseerd. Bijvoorbeeld zouden biotechnici structureel bij het ontwerpen van dierproeven betrokken en daardoor medeverantwoordelijk moeten zijn (door als mede ondertekenaar de DEC-aanvragen te bevestigen). Verder zou de toegankelijkheid van informatie over wetenschappelijke 3V-ontwikkelingen (wat is, wat kan en wat kan niet worden bereikt) voor geïnteresseerde leden van de samenleving door meer proactieve communicatie strategieën moeten worden verbeterd (bijvoorbeeld niet wetenschappelijke websites, gebruik van openbare media).

Judy MacArthur Clark tijdens het symposium: "Het uiteindelijke doel moet zijn maatschappelijk vertrouwen te behouden in onderzoek dat gebruik van dieren impliceert; vertrouwen dat belangrijke wetenschappelijke vooruitgang zal worden bereikt maar ook dat de dieren niet onnodig zullen lijden. Dat is een uitdaging voor ons allemaal."

4. De wetgeving die proefdiergebruik impliceert zou geharmoniseerd moeten zijn. Op Europees en internationaal niveau, zouden de verordeningen, directieven en richtlijnen op het gebied van fokkerij, huisvesting, zorg en behandeling van proefdieren moeten worden geharmoniseerd en de bevordering van het welzijn van dieren moeten omvatten. De proefdierspecialisten, gebruikers, fokkers en fabrikanten van dierhuisvestingssystemen en huisvestingsverrijking zouden gezamenlijk moeten bijdragen aan de totstandkoming van internationale regelgeving om zodoende de hoogst uitvoerbare normen te bereiken.

Herman Koëter tijdens het symposium: "Aangezien al deze verordeningen in de loop van meerdere jaren en door de verschillende Directoraten van de EU zijn ontwikkeld (...) bestaan er discrepanties en zelfs tegenstrijdige vereisten van gegevens. Dit zou tot acties moeten leiden die resulteren in het beter op elkaar afstemmen van regelgeving over proefdiergebruik."

5. Inspanningen zouden moeten worden geleverd om meer fundamentele wetenschappelijke kennis op diergezondheid en welzijn te bereiken. Objectieve en kwantitatieve criteria van diergezondheid en welzijn zijn nog onvoldoende ontwikkeld. Vooral ontbreken parameters voor een positieve staat van welzijn en ligt de nadruk vooral op het vaststellen van gecompromitteerde gezondheid en welzijn. Meer systematisch onderzoek is nodig naar objectieve waarneming van het welzijnsniveau van het dier. Tot slot moet de verklarende waarde van diermodellen verder verbeterd worden door ons begrip te vergroten van ziekte- en pijnmechanismen in diersoorten. Dit omvat ook de behoefte aan meer kennis over deze mechanismen in lagere gewervelde dieren (zoals vissoorten).

Paul Flecknell tijdens het symposium: "Als wij aanvaarden of veronderstellen dat dieren emoties kunnen ervaren, dan moeten wij deze emoties kunnen identificeren en kwantificeren, en vervolgens vermijden deze in proefdieren te veroorzaken. Het vermogen om emoties te kunnen vaststellen stelt ons in staat ongerief en lijden te verminderen wanneer het niet kan worden vermeden, en te erkennen welke verfijningprocedures voorrang zouden moeten krijgen."

6. De toegang van bestaande gegevens zou moeten worden verbeterd en worden uitgebreid. Proefdiergerelateerde onderzoeksgegevens zouden gemakkelijker door middel van geavanceerde informatica hulpmiddelen en door bevordering van de toegankelijkheid van bestaande databestanden beschikbaar moeten zijn. Het herhalen van proefdierstudies voor veiligheidsbeoordeling zou kunnen worden vermeden door studieresultaten op een systematische manier te delen. Verder moet de publicatie van negatieve onderzoeksresultaten worden bevorderd om de dubbele uitvoering van niet succesvolle proefdierstudies te vermijden.

Marcel Leist tijdens het symposium: "Een zeer belangrijke stap voor de toekomst van alternatieve methoden op het gebied van de toxicologie zal de verwezenlijking zijn van centra die verantwoordelijk worden gesteld voor het bewaren van referentiestoffen en alle toxicologische gegevens van deze stoffen. Dit is van groot belang voor de validatie van alternatieven voor dierproeven."

7. De ethische evaluatie zou als intrinsiek element van proefdiergebruik moeten worden bevorderd. De publicaties van proefdierstudies zouden een verklaring moeten opnemen over ethische overwegingen die zijn gemaakt bij de keuze voor de dierproef. Verder moet voor onderzoek en onderwijs het gebruik van dieren uit bestaande bronnen (bijvoorbeeld uit de fok van genetisch gemodificeerde dieren) worden bevorderd, evenals een goede huisvesting en behandeling van proefdieren, en een zorgvuldig doordachte proefopzet.

Jann Hau tijdens het symposium: "Een verplicht proces voor ethische afweging helpt om de implementatie van 3V's te bevorderen."

Binnen Europa raakt het voorstel voor vernieuwing van Directive EU86/609 al verscheidene van de genoemde punten en bevordert het de harmonisatie tussen de lidstaten. Vooral moeten de aspecten van communicatie tussen deskundigen en andere belanghebbenden vergemakkelijkt worden door bijvoorbeeld data-sharing. Echter, deze ontwikkelingen zouden actief tijdens de implementatie van de herziene richtlijn door individuele lidstaten moeten worden ingevuld en zouden, bovendien, niet tot Europa moeten worden beperkt. Dit geldt eveneens voor de publieksinformatie.

Het symposium werd op zaterdag afgesloten met een publieksdag en een constructief debat met politici, dierenbeschermers, deskundigen en betrokken burgers over de vraag: Wat verstaat de maatschappij onder 'verantwoord gebruik van proefdieren?' Ook hier werd de conclusie getrokken, dat de informatie en communicatie tussen alle belangengroepen over dierproeven verbeterd moet en kan worden. De publieksdag werd door het publiek als voorbeeld genoemd hoe een verbetering bereikt zou kunnen worden.

Op de vraag 'vond u deze publieksdag zinvol' zeiden deelnemers onder andere:

"Ja, een goede gelegenheid om publiek en wetenschappers met elkaar in contact te brengen."

"Ja, geeft een goede kijk in de keuken van de ontwikkelingen van alternatieven op een manier die de geïnteresseerde leek aanspreekt."

"Ja, draagt bij aan informatie, communicatie en discussie en inzicht aan beide kanten."

"Zeer interessant om tot betere samenwerking te komen en voor herhaling vatbaar."

Als belangrijkste doelen voor de komende vijf tot tien jaar werden zeer nadrukkelijk genoemd: de stimulatie van de ontwikkeling van alternatieven (doelgerichte subsidies/financiering voor nieuwe alternatieven maar ook implementatie van al bestaande alternatieven) en beter toegankelijke informatie over proefdieronderzoek. Terwijl ook meer proactieve communicatie vanuit de wetenschap wordt gewenst, ziet men vooral voor de overheid een rol weggelegd in het kader van de informatieverstrekking over dierproeven.

Een vervolgconferentie over twee jaar werd aanbevolen om de te verwachte vooruitgang te evalueren.

4.2 OVERIGE INITIATIEVEN

Diverse medewerkers van het UMC Utrecht en de Universiteit Utrecht hebben verder deelgenomen aan het 'alternatieven voor dierproeven' congres *Calling on Science – VII World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences* in Rome (30 augustus – 3 september 2009).

4.3 BIJDRAGE PROF. DR. FRAUKE OHL, LEERSTOEL DIERENWELZIJN EN PROEFDIERKUNDE

Bron van inspiratie

Ik ben vooral geïnteresseerd in de studie van het gedrag van dieren, om zodoende hun behoeften beter te leren begrijpen. De kennis daarvan is volgens mij essentieel om het welzijn van dieren te kunnen waarborgen en daarnaast voor het verder verfijnen, verminderen of zelfs vervangen van dierproeven. Naast een nauwe samenwerking met wetenschappers uit verschillende onderzoeksvelden en studenten hecht ik zeer aan het verbeteren van de communicatie met de samenleving. De levenswetenschappen streven ernaar om de kwaliteit van het leven van mens en dier te vergroten - daarom moeten de beoefenaars van deze wetenschappen zo transparant mogelijk tewerk gaan bij het verklaren hoe zij dit doel trachten te bereiken.

Divisie Dierenwelzijn en Proefdierkunde

Dierenwelzijn beschrijft een interne toestand die door het dier zelf als positief wordt ervaren. Naarmate het dier meer de grenzen van zijn eigen aanpassingsvermogen nadert, kan zijn welzijn in het gedrang komen. Als het dier niet meer in staat is zich aan te passen aan een situatie, d.w.z. als zijn aanpassingsvermogen wordt overschreden, wordt een (pathologische) toestand bereikt die wordt gekenmerkt door fysiologische reacties en gedragingen die geen adaptieve waarde hebben. Los van het 'gebruiksdoel' dat door de mens aan een dier wordt verleend (zoals gezelschapsdier, hobbydier, dierentuindier, last-, trek- of rijdier, landbouwhuisdier of proefdier) benaderen wij dierenwelzijn vanuit een (patho)biologisch perspectief (van gezond en ziek) en in relatie tot ethische waarden en normen (bijvoorbeeld het erkennen van een intrinsieke waarde van dieren).

De doelstellingen van de divisie Dierenwelzijn en Proefdierkunde zijn gericht op de kennisoverdracht en discussie van dierenwelzijnsgerelateerde (incl. proefdierkundige) onderwerpen aan/met studenten, de wetenschappelijke gemeenschap en maatschappelijke organisaties. De afdeling Dierenwelzijn en Proefdierkunde heeft onder andere als taak het organiseren van nationale en internationale cursussen proefdierkunde, welke wettelijk verplicht zijn voor wetenschappers betrokken bij dierproeven.

Onze wetenschappelijke activiteiten zijn gericht op onderzoek naar emotie en cognitie bij dieren. Daarnaast streven wij naar verfijning van diermodellen en van dierexperimenten zoals experimentele technieken, huisvesting en genetische achtergrond van proefdieren. Ons streven is om de kwaliteit van het dierexperiment te verhogen door de behoefte van de dieren (bijdragen aan hun welzijn) te integreren met de wetenschappelijke vraag van de onderzoeker. Op deze manier willen wij eraan bijdragen de validiteit van onderzoeksresultaten te verhogen en zo uiteindelijk het aantal proefdieren te verminderen. Bij het doen van onderzoek en het geven van onderwijs zijn de 3V's (Vervanging, Vermindering, Verfijning) onze leidraad. Wij werken nauw samen met het Nationaal Kennis Centrum Alternatieven voor dierproeven (NKCA).

Onze onderzoeksactiviteiten zijn ingebed in het onderzoeksprogramma Emotie en Cognitie van het facultaire Instituut voor Veterinaire Wetenschappen.

4.4 BIJDRAGE PROF. DR. COENRAAD HENDRIKSEN, LEERSTOEL ALTERNATIEVEN VOOR DIERPROEVEN

In deze bijdrage wordt ingegaan op het Nationaal Centrum Alternatieven (NCA) en de activiteiten van de hoogleraar Alternatieven voor dierproeven.

Het Nationaal Centrum Alternatieven voor dierproeven (NCA) is ondergebracht bij het Departement Dier, Wetenschap en Maatschappij van de Faculteit Diergeneeskunde. Het NCA, voor 75% gefinancierd door ZonMw en voor 25% door de Universiteit Utrecht, speelt een rol bij nationale initiatieven op het gebied van het alternatieven voor dierproeven in het biomedisch onderzoek en onderwijs. Alternatieven worden in dit verband omschreven als mogelijkheden om het gebruik van proefdieren te vervangen, verminderen en/of verfijnen, in het veld bekend als de 3Vs. Daarnaast draagt het NCA bij aan informatievoorziening door het onderhouden van een website en het uitgeven van een Nieuwsbrief over alternatieven voor dierproeven en door het onderhouden van een data-base van 3V alternatieven die in het kader van ZonMw projecten ontwikkeld zijn.

Eind 2008 is door de overheid besloten het NCA om te vormen tot een Nationaal Kenniscentrum Alternatieven voor dierproeven (NKCA) waarbij een grotere nadruk komt te liggen op beleidsondersteuning en beleidsvoorbereiding. Op basis van een convenant worden taken uitgezet bij het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en de Universiteit Utrecht. Momenteel wordt de laatste hand gelegd aan de transitie van NCA naar NKCA.

In het verslagjaar is door het NKCA, in opdracht van ZonMw, een wetenschappelijke trendanalyse uitgevoerd naar ontwikkelingen zowel op het terrein van dierproeven als op het terrein van 3V alternatieven.

Naast bovengenoemde activiteiten zijn de medewerkers van het NCA (2,6 fte) in 2009 betrokken geweest en actief geparticipeerd bij, resp. in nationale en internationale activiteiten zoals de organisatie van het 7th World Congress on Alternatives, in augustus in Rome, in besturen of werkgroepen van wetenschappelijke organisaties als INVITROM, ESTIV, ECVAM, ILAR, e.a.

Binnen het NCA is in het verslagjaar ook gewerkt aan diverse onderzoeksprojecten, vooral onder de vlag van de onderzoeksopdracht van de profileringshoogleraar Alternatieven voor dierproeven. Een belangrijk aandachtsgebied was de ontwikkeling van 3V modellen voor het veiligheids- en werkzaamheidsonderzoek van vaccins, een gebied waarin het proefdiergebruik aanzienlijk is. Een voorbeeld van een dergelijk project is de ontwikkeling van een weefselkweek methode voor het veiligheidsonderzoek van kinkhoestvaccins. De bestaande diertest kent een aantal beperkingen zoals een verschil in gevoeligheid tussen muizenstammen en het feit dat de diertest sterfte als eindpunt kent. Bijzondere aandacht in het onderzoek gaat momenteel uit naar een nieuwe benadering in de controle van conventioneel geproduceerde vaccins; de zogenaamde consistency approach. Deze benadering betekent een breuk met de gangbare praktijk die sterk leunt op het gebruik van diermodellen. In de consistency approach worden vooral fysisch-chemische en immuno-chemische methoden ingezet om aan te tonen dat partijen vaccin consistent in kwaliteit zijn. In de praktijk betekent dit dat alleen de eerste paar partijen van een vaccin uitvoerig getest moeten worden, inclusief in de mens als het vaccin voor de mens bedoeld is. Het onderzoek op de volgende partijen vaccin die geproduceerd worden is er vooral op gericht om aan te tonen dat deze nieuwe partijen niet afwijken van de klinisch geteste partijen. Aan het project werken een AIO en een Post-doc.

4.5 BIJDRAGE PROF. DR. BAS BLAAUBOER, LEERSTOEL ALTERNATIEVEN VOOR DIERPROEVEN IN DE TOXICOLOGISCHE RISICOBEOORDELING

Bij het Instituut voor Risk Assessment Sciences (IRAS) van de Universiteit Utrecht is sinds juli 2008 de leerstoel "Alternatieven voor Dierproeven in de Toxicologische Risicobeoordeling" ingesteld, met financiële ondersteuning van de in Zwitserland gevestigde Doerenkamp-Zbinden Foundation. De leerstoel richt zich op het doen van onderzoek en het geven van onderwijs gericht op de verdere ontwikkeling van onderzoeksmethoden voor het vaststellen van gezondheidsrisico's van blootstelling aan stoffen voor mens en milieu zonder dat daar dierproeven voor gebruikt hoeven te worden. Daarnaast wordt gewerkt aan de implementatie van deze methoden in de risicobeoordeling. Ook richten we ons op het geven van onderwijs in deze vernieuwing van het toxicologisch onderzoek.

Het IRAS is een interfacultair onderzoeksinstituut, gevestigd binnen de Faculteit Diergeneeskunde, met verdere ondersteuning van de Bètafaculteit en de Faculteit Geneeskunde. Binnen de divisie Toxicologie van het IRAS wordt al vele jaren onderzoek verricht naar de toxische werkingsmechanismen van stoffen, ondermeer ten aanzien van de hepatotoxische, neurotoxische, immunotoxische en de hormoonverstorende werking van stoffen. Dit gebeurt al geruime tijd door de toepassing van een groot aantal in vitro methoden, voornamelijk met behulp van celcultures.

Het voornaamste aandachtsveld van de leerstoel is om deze methoden te integreren met computermodellen die de kinetiek van stoffen kunnen simuleren, om zo te komen tot het schatten van de dosis die in een intact organisme tot toxiciteit kan leiden. Voorop staat het bepalen van doses die voor de mens schadelijk zijn. Daarom ligt de nadruk waar mogelijk op onderzoek met celcultures van humane oorsprong: cellijnen en primaire cultures. Het voornaamste doel is om deze methoden te integreren in teststrategieën ter bepaling van de risico's voor de mens en daarmee vooral experimenten met honden, konijnen en wellicht in een verder verschiet ook ratten en muizen, overbodig te maken.

De lijnen van onderzoek zijn kortweg:

- Verbetering van de in vitro methoden, o.a. door het meten en modelleren van de vrije concentratie van stoffen in in vitro systemen.
- Het toepassen van in vitro methoden voor het verkrijgen van de parameters die nodig zijn voor de kinetische computermodellen.
- Het gebruik van levercellijnen afkomstig van mens en dier in het onderzoek naar de biotransformatie van stoffen, o.a. voor het vaststellen van diersoort-verschillen hierin.
- Onderzoek naar de verstoring van neuro-endocrine regelsystemen met in vitro celcultures en co-cultures.

Het ontwikkelen van geïntegreerde teststrategieën op basis van in vitro methoden en computermodellen in de risicobeoordeling van stoffen.

4.6 BIJDRAGE DR. EUGÈNE VAN ROOIJ

DIRECTEUR GEMEENSCHAPPELIJK DIERENLABORATORIUM

Het GDL, de missie en visie

Het gemeenschappelijk Dierenlaboratorium (GDL) is ontstaan in 1989 met als doel te komen tot een vergaande concentratie van het proefdierkundig onderzoek van de Universiteit Utrecht en het UMC Utrecht. In het kader van verdere bestuurlijke hervormingen is het GDL per 1 juli 2008 onderdeel geworden van de Faculteit Diergeneeskunde; een koppeling om ook diergezondheid en welzijn, en de kennis en kunde op het gebied van proefdierkunde verder te concentreren.

Het GDL is primair ondersteunend in het onderzoek en onderwijs met proefdieren; het huisvesten en verzorgen van proefdieren en het uitvoeren van dierproefhandelingen ter ondersteuning van onderzoekers van de Universiteit Utrecht, het UMC Utrecht en andere partijen. Het GDL doet dit volgens de geldende professionele normen en met zorg voor het welzijn van proefdieren. Zij draagt daarbij ook indirect zorg voor het verhogen van de vakinhoudelijke kennis bij uitvoerders en fungeert als kenniscentrum voor het algemene publiek op gebied van het houden en verzorgen van proefdieren ten behoeve van onderzoek.

Het doel is het ondersteunen en uitvoeren van onderzoek en onderwijs ten behoeve van de volksgezondheid en diergezondheid, en daarbij het verantwoord gebruik van proefdieren.

Het GDL is actief als proefdierfaciliteit voor een grote verscheidenheid aan onderzoeken. Dit ondermeer op het gebied van de biologie, epidemiologie, ethologie, farmacologie, fysiologie, immunologie, neurologie, orthopedie, hematologie, verschillende velden van de experimentele chirurgie (ondermeer cardiovasculaire chirurgie, plastische chirurgie, neurochirurgie, kaakchirurgie, laparoscopie), weefselherstel, profylactica en therapeutica, en device-implantaties.

Opdrachtgevers zijn ondermeer de Beta faculteit van de Universiteit Utrecht (ondermeer Biologie, Farmacie) en de faculteit Diergeneeskunde, het Rudolf Magnus Instituut, de faculteit Geneeskunde en verschillende vakgroepen van het UMC Utrecht, en tevens andere, externe (semi-) publieke en niet-publieke organisaties.

Ter ondersteuning van haar primaire taak als proefdierfaciliteit voert het GDL daarnaast ook activiteiten uit op het gebied van het maken van genetisch gemodificeerde dieren, fok, cryopreservatie en rederivatie, en welzijn en gezondheid. Het GDL speelt een wezenlijke rol in het kader van onderwijs en technologie overdracht op het gebied van het houden, verzorgen en werken met proefdieren.

Het GDL richt zich tevens op het doen van toegepast onderzoek op het gebied van voor het GDL relevante werkerterreinen, zoals Verfijning en Vermindering (bijvoorbeeld cryopreservatie, pijnbestrijding en huisvestingaspecten in relatie tot welzijn). Het GDL zal deze activiteiten vooral in samenwerking met relevante onderzoeksgroepen van de Universiteit Utrecht bewerken. Daartoe kan gebruik worden gemaakt van de ruimte geboden in het kader van afstudeeropdrachten van studenten en/of het doen van onderzoeksvoorstellen voor additionele financieringsbronnen.

Kerncompetenties

Het GDL kent de volgende kerncompetenties:

- Het huisvesten en verzorgen van proefdieren (ondermeer muis, rat, cavia, hamster, konijn, hond, kat, schaap, geit, varken, kip en andere vogelsoorten zoals bijvoorbeeld zebravink)
- Het uitvoeren van biotechnische handelingen.
- Het uitvoeren van chirurgische handelingen (grote en kleine proefdieren, anesthesie en bepaalde chirurgische technieken waaronder implantaties, microchirurgie).
- De fok, cryopreservatie en rederivatie bij muis en rat.
- Het maken van genetisch gemodificeerde dieren (muis en rat).
- De bewaking van de welzijns- en gezondheidsstatus van proefdieren.

Missie

De missie van het GDL is het faciliteren van het onderzoek met proefdieren, waarbij zorg wordt gedragen voor een maatschappelijk verantwoord gebruik van proefdieren op geleide van 1) verfijning, 2) vermindering en 3) vervanging.

Visie

Proefdieronderzoek blijft een wezenlijk en voorlopig onmisbaar middel in het biomedisch onderzoek wat gedaan wordt voor de maatschappelijke behoefte aan kennis ten nut van mens en dier. Zo ook hebben de Universiteit Utrecht en het UMC Utrecht goede proefdierfaciliteiten nodig om hun activiteiten op het biomedisch onderzoeksgebied te kunnen uitvoeren.

Dierproeven blijven onderwerp in de maatschappelijke discussie over de bescherming en het welzijn van proefdieren, het nut en de noodzaak en de randvoorwaarden waaronder dierproeven uiteindelijk kunnen, mogen en moeten worden uitgevoerd. De steeds verdergaande inzichten over de randvoorwaarden voor en het toezicht op dierproeven noodzaken tot een meer eenduidige en transparante manier van het uitvoeren van dierproeven binnen de Universiteit Utrecht en het UMC Utrecht. Het GDL is daarbij instrumenteel en leidend vanwege de keuze tot een vergaande concentratie van de uitvoering van dierproeven van de Universiteit Utrecht en het UMC Utrecht in het GDL. Het GDL draagt zo bij aan het hebben van passende voorzieningen en een meer eenduidige en transparante uitvoering van en toezicht op dierproeven.

Het GDL fungeert daarbij voornamelijk als een faciliteit die de basisvoorziening levert - het huisvesten, en verzorgen van proefdieren en het uitvoeren van het basisdeel van de dierproefhandelingen (deze handelingen verschillen per GDL unit - Fok, Experimenteel en Chirurgie worden vastgesteld) - en waarbij de onderzoeker vaak zelf nog een aanvullend deel van de onderzoekshandelingen uitvoert. Daarmee fungeert het GDL dus als een "Open Source" faciliteit. Het GDL stelt en handhaaft tevens de zogenaamde huisregels met betrekking tot de activiteiten uitgevoerd binnen de muren van het GDL. Dit om te voorkomen dat er een ongewenste beïnvloeding van welke aard dan ook plaatsvindt (bijvoorbeeld inbreuk op microbiologische status of beïnvloeding bij gedragsstudies) op onderzoeken van verschillende onderzoekers en ter garantie van de veiligheid van de verschillende gebruikers gedurende hun aanwezigheid binnen het GDL. Tevens draagt het GDL zorgt voor een optimale benutting van de faciliteiten: het GDL doet dit door op basis van voorafgaand overleg met betrokkenen uiteindelijk sturend te zijn in de planning van de verschillende onderzoeken.

Op deze manier is het GDL cruciaal voor een goede (technisch-inhoudelijke en bedrijfseconomisch) gemeenschappelijke proefdierverzorging welke zorg draagt voor de goede uitvoering van de maatschappelijk noodzakelijke geachte selectieve inzet van proefdieren ten behoeve van de gezondheid en veiligheid van mens en dier.

Kernwaarden van het GDL

- Betrouwbaar
- Klantgericht
- Transparant
- Maatschappelijk verantwoordelijk gebruik van proefdieren
- Samenwerken
- Goed werkgeverschap - ontwikkeling van individuele talenten

Positie van het GDL

De Universiteit Utrecht en het UMC Utrecht hebben besloten om het proefdierwerk vooral te concentreren binnen het GDL, daarmee het GDL makend tot de centrale proefdiervoorziening van de Universiteit Utrecht en het UMC Utrecht op de campus "de Uithof".

Het GDL vormt vanuit haar eigen expertise en haar verbondenheid met een verscheidenheid aan onderzoeksgroepen binnen de Universiteit Utrecht en het UMC Utrecht, ook een aantrekkelijke proefdierfaciliteit voor andere instituten, organisaties en/of (start-up) bedrijven. Het feit dat het GDL voldoet aan de eisen van AAALAC (Association for the Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International) en ISO 9001:2000 en beschikt over unieke proefdierfaciliteiten, maakt haar bij uitstek een aantrekkelijke partner.

Het GDL hecht ook grote waarde aan samenwerking met partnerfaciliteiten op de campus "de Uithof", in de regio (gemeenschappelijke proefdiervoorziening NVI en RIVM, ARIA-Amsterdam) en daarbuiten. Dit om te komen tot een betere afstemming van de vraag en de gewenste proefdiercapaciteit (dit voornamelijk op het niveau van campus en regio) en te komen tot een gemeenschappelijk gebruik, uitwisseling en ontwikkeling van expertises.

Bijlage A1: Onderwijs UMC Utrecht 2008-2009

1. Practicum Screening Psychofarmacologie en Open Veld Test, major-gebonden keuzecursus Algemene Farmacologie

Het doel van dit practicum is dat de student, aan de hand van eigen observaties van het gedrag van ratten na toediening van vertegenwoordigers van een aantal belangrijke klassen van psychofarmaca, vaststelt wat het gedragsprofiel van de farmaca is. De student verdiept daarbij, aan de hand van de observaties en de gegeven effecten, zijn/haar kennis van en inzicht in de werkingsmechanismen van de klassen van psychofarmaca waartoe de farmaca behoren. De student krijgt informatie over de mogelijkheden en moeilijkheden betreffende de ontwikkeling van nieuwe psychofarmaca en, tevens verwerft de student inzicht in het fenomeen biologische variatie. Als laatste geeft dit practicum de student de mogelijkheid in aanraking te komen met proefdieren en het proefdiergebruik.

2. De cursus Voortgezette Neurowetenschappen Biomedische Wetenschappen (jaar 2-3) omvat drie practicumonderdelen waarbij proefdieren worden gebruikt:

- a) sociaal speelgedrag onder invloed van methylphenidaat bij jonge ratten;
- b) geconditioneerde locomotoriek en sensitisatie door cocaïne bij de rat;
- c) sociale herkenning bij de muis.

De opleider heeft het Nationaal Centrum voor Alternatieven om advies gevraagd. Advies: “Gezien de verwachting dat een groot deel van de studenten Biomedische Wetenschappen tijdens hun latere beroepsuitoefening met proefdieren zullen gaan werken, is het wenselijk dat zij hiermee praktische ervaring opdoen. Uw practicum geeft de studenten deze ervaring met minimaal ongerief voor het proefdier. Een alternatief in de zin dat het practicum wordt vervangen door een proefdiervrij model lijkt mij niet wenselijk. In die situatie zou de student pas later ervaring opdoen in het werken met proefdieren in situaties waar de begeleiding niet optimaal zou kunnen zijn. “

De beschreven practicum onderdelen geven een goede illustratie van:

- 1. Het belang van dierexperimenteel gedragsonderzoek voor het verkrijgen van inzicht in de relatie tussen hersenfuncties en gedrag;
- 2. De relevantie van dierexperimenteel gedragsonderzoek als model voor psychiatrische stoornissen bij de mens;
- 3. Enkele kerntechnieken (o.a. het hanteren van dieren, observeren van gedrag, gegevensverwerking);
- 4. Kernproblemen die spelen bij dierexperimenteel gedragsonderzoek (o.a. biologische variatie).

Bovendien wordt het onderwijs zo dicht bij de dagelijkse praktijk van biomedisch onderzoek gegeven.

Proefdieren worden ook ingezet om medewerkers te trainen. In de jaren 2008-2009 ging het om de volgende onderwijsonderdelen:

3. Cursus Biotechnische trainingsdoelen

Het belang van dit onderwijsonderdeel is ervoor zorg te dragen dat biotechnische handelingen zeer goed geoefend worden en bekwaam worden uitgevoerd alvorens medewerkers actief betrokken worden bij het dierexperimenteel onderzoek. Dit voorkomt onnodige variabiliteit, uitval in of herhaling van experimenten.

4. Cardiothoracale Onderwijsprojecten

Training en instructie van nieuwe technieken aan de hartlong chirurgen, anesthesisten en OK personeel wordt noodzakelijk geacht voor het slagen van minder invasieve complexe behandeling van hartziekten. Het UMC Utrecht draagt daarmee bij aan de verbetering van de zorg. De veiligheid van de nieuwe behandeling is cruciaal.

Het wetenschappelijk belang is de overdracht van kennis en vaardigheden op het gebied van de nieuwste ontwikkelingen van de minder invasieve hartchirurgie/cardiologie aan de behandelaars voordat de techniek bij de patiënt kan en mag worden toegepast.

Het maatschappelijk belang is het handhaven van de kwaliteit van de hartchirurgische/ cardiologische zorg door de laatste innovaties te kunnen introduceren op een veilige en verantwoorde wijze zodat de patiënten geen onbekend additioneel risico lopen.

5. Onderwijs assistenten chirurgie

Doel van dit onderwijs is het veilig toepassen van operatie-technieken (zoals darmanastomosen, vaatanostomosen en biliodigestieve anastomosen) bij humane situatie. Door het oefenen op dieren zal de assistent sneller door de leercurve van deze operatie-technieken geraken.

6. Onderwijs aan medewerkers afdeling Immunologie

Doel van dit onderwijs is om een aantal medewerkers van de afdeling immunologie het intraveneus spuiten te laten oefenen om uitval van muizen uit testgroepen tgv het mislukken van de intraveneuze injectie te minimaliseren.

7. Trainen van artsen die ervaring willen opdoen met beademing met high frequency oscillation

Het betreft hier een training met biggen (als model voor een baby) voor internationale groepen neonatologen, kinderartsen en anesthesiologen waarbij het dierexperiment de afronding vormt van een tweedaagse cursus.

Ter illustratie

Het chirurgisch assessment

Om de kennis en vaardigheden van chirurgen aan het eind van hun studie te toetsen, ontwikkelde het UMC Utrecht samen met de universiteit van Toronto (Canada) een chirurgisch assessment. In mei en juni 2008 probeerden 21 jonge (bijna-)chirurgen van verschillende faculteiten deze intensieve praktijktest uit. Zij moesten tien operaties op varkensorganen en kunststof ingewanden uitvoeren, elk binnen een kwartier. De opdrachten varieerden van het verwijderen van een galblaas, het plaatsen van een stoma, het repareren van een liesbreuk of het aanleggen van een bypass. Iedere 'operatie' werd beoordeeld door twee chirurgische examinatoren van beide landen.

8. Ontwikkeling en oefenen van de ELANA techniek

De ELANA techniek maakt het mogelijk een bypass in de hersenen te maken en zo onbehandelbaar geachte patiënten toch te helpen. De techniek is in Utrecht ontwikkeld.

Deze training/dit onderzoek heeft tot doel de ELANA techniek te verfijnen zodat nog meer mensen geholpen kunnen worden, die anders dood gaan of levenslang ernstig invalide worden door een hersenbloeding of herseninfarct. Tevens worden buitenlandse neurochirurgen getraind zodat ook patiënten in andere landen geopereerd kunnen worden.

Er bestaan tot op heden geen goede modellen om de reactie van de natuur op een bypass te simuleren. De onderzoekers trainen wel eerst op vaatjes uit het slachthuis, maar om echt te weten hoe het zit moeten ze toch levende proefdieren opereren. De buikslagader van het konijn is zeer geschikt om bypasses op te maken omdat het heel erg lijkt op de slagader in het brein waar ze bij patiënten het meest een bypass op aan sluiten. Op de buikslagader maken ze verschillende nieuwe bypasses en vergelijken deze met bypasses op de oude manier gemaakt. Belangrijk is bijvoorbeeld of ze lekken, of om te kijken of ze niet meteen dicht slibben.

9. Interne training MRI en experimentele diermodellen voor hersenaandoeningen

Beroerte is de belangrijkste oorzaak van invaliditeit in onze samenleving, en na het hartinfarct de belangrijkste doodsoorzaak. Via diermodellen wordt gezocht naar nieuwe behandelmethodes en gespecialiseerde diagnostiek (door middel van MRI), die eenvoudig vertaalbaar zijn naar de kliniek. Via dit protocol worden betrokken onderzoekers en biotechnici opgeleid om de gebruikte diermodellen en in vivo MRI protocollen uit te voeren. Daarnaast worden ondersteunende technieken aangeleerd. Na deze training kunnen betrokken onderzoekers en biotechnici participeren in de onderzoekslijnen binnen de betrokken afdeling.

Bijlage A2: Gebruik van dieren in het praktisch onderwijs van de Universiteit Utrecht 2008-2009

Zoals eerder aangegeven bestaat één van de hoofdtaken van de Universiteit Utrecht uit het verzorgen van onderwijs. Eigen initiatief en betrokkenheid van de studenten en vertaalbaarheid naar praktijksituaties zijn daarbij kernbegrippen. Daarom worden naast de klassieke colleges diverse andere onderwijsvormen verzorgd, zoals werkcolleges, werkcollegeopdrachten en practica. Veel van de aangeboden practica binnen de biomedische disciplines zijn gericht op gezondheid of welzijn van mens of dier. Om die reden wordt veelvuldig gebruik gemaakt van dieren bij deze practica, hetzij als doeldier (bijvoorbeeld bij de Faculteit Diergeneeskunde), hetzij als model voor de mens.

De Universiteit Utrecht beschikt over een grote eigen populatie dieren die voor onderwijs en onderzoek kunnen worden ingezet. M.n. voor het praktisch onderwijs binnen de Faculteit Diergeneeskunde wordt veelvuldig uit deze eigen populatie geput. Dat is mogelijk omdat de dieren over het algemeen weinig ongerief ondervinden van deze practica en, na een voorgeschreven hersteltijd, zonder enig probleem opnieuw voor een praktisch onderwijs-element kunnen worden ingezet. Op deze wijze kan met een relatief beperkt aantal dieren een groot aantal practica worden verzorgd.

Het is goed te vermelden dat de intrinsieke waarde van het dier binnen de Universiteit Utrecht hoog in het vaandel staat. Om die reden wordt bij de minste twijfel aan mogelijk ongerief dat een dier zou kunnen ondervinden ten gevolge van het gebruik in het onderwijs (voor onderzoek geldt overigens dezelfde redeneertrend) besloten deze activiteit te bestempelen als een dierproef. In veel gevallen is uiterlijk zelfs helemaal niets waarneembaar aan een dier dat deelneemt aan een practicum, maar kan toch niet uitgesloten worden dat dit dier enige vorm van ongerief heeft ervaren. Ter illustratie: een hond die deelneemt aan een practicum verbandleer voor studenten diergeneeskunde is doorgaans verguld vanwege de vele aandacht die het dier krijgt tijdens zo'n practicum, maar dit laat onverlet dat een te strak aangebracht verband toch enige vorm van irritatie zou kunnen veroorzaken.

Onderstaand overzicht van het praktisch onderwijs binnen de biomedische afdelingen van de Universiteit Utrecht biedt inzage in het proefdiergebruik voor onderwijsdoeleinden evenals de aard van de practica, i.e. de uiteenlopende onderwijsdoelen. Na deze opsomming volgt een tabel waarin zichtbaar wordt gemaakt dat binnen de Faculteit Diergeneeskunde met een relatief beperkt aantal proefdieren vele practica (lees dierproeven) konden worden verzorgd. Daarnaast biedt een tweede tabel inzicht in de mate van ongerief welke de dieren daarbij hebben ervaren.

Faculteit Bètawetenschappen, departement Biologie

- Stofwisseling (18 ratten)
- Dissectie rat (99 ratten)

Faculteit Bètawetenschappen, departement Farmaceutische Wetenschappen

- Training medewerkers en stagiaires in diverse biotechnische technieken met behulp van surplusdieren (28 ratten)
- Keuzevak Immunofarmacologie (24 muizen)
- Instructie injecteren en opereren met behulp van surplusdieren (34 muizen)

Faculteit Bètawetenschappen, departement Scheikunde

- Practicum biomembranen (400 ml runderbloed, 400 ml paardenbloed)

Faculteit Diergeneeskunde, departement Biochemie en Celbiologie

- Van organisme tot weefsel microscopie (20 ml varkensbloed)
- Van cel tot molecuul (30 ml runderbloed, 400 ml paardenbloed)
- Bloed (4 l runderbloed en 4 l paardenbloed)
- Laboratorium diagnostiek (2,5 l runderbloed, 1,3 l pensvloeistof)
- Propedeuse Biomedische Wetenschappen Moleculen (600 ml runderbloed)
- Propedeuse Biomedische Wetenschappen Weefsels (20 ml varkensbloed)
- Practica t.b.v. Utrecht University College (300 ml runderbloed, 300 ml paardenbloed)

Faculteit Diergeneeskunde, departement Dier in Wetenschap en Maatschappij

Voor alle practica tezamen:

- Kennismaking met kleine proefdieren (450 muizen)
- Gedrag bij kleine proefdieren (134 ratten)
- Basistechnieken – toediening (16 hamsters)
- Basistechnieken – bloed- en urineafname (12 cavia's)
- Cursus gedragsfarmacologie (8 konijnen)

Faculteit Diergeneeskunde, departement Geneeskunde van Gezelschapsdieren

- Animal handling hond en kat (16 honden, 6 katten)
- Klinisch onderzoek (23 honden, 5 katten)
- Klinische diagnostiek (42 konijnen, 24 fretten, 2 valkparkieten, 32 duiven)
- Klinische lessen (120 duiven)
- Verbandpracticum hond (6 honden)
- Practicum fixatie- en injectietechnieken (10 honden, 2 katten)
- Fertiliteitbegeleiding teef (12 honden)
- Vergelijkende aspecten circulatie (2 padden, 1 schildpad, 1 slang, 1 leguaan, 1 duif)
- Spoedopvang en hanteren gezelschapsvogels (65 duiven)
- Spoedopvang en hanteren kleine zoogdieren (26 konijnen, 20 fretten)
- Spoedopvang en hanteren reptielen (1 leguaan, 4 baardagamen, 4 slangen, 4 schildpadden)
- Bouw en functie reptielen (1 leguaan, 4 baardagamen, 4 slangen, 4 schildpadden)
- Bouw en functie vogels (8 papegaaien, 17 duiven, 2 kanaries)
- Gedragstesten (50 honden)
- Leren omgaan met diverse diersoorten (7 honden, 5 katten, 80 duiven, 13 fretten, 4 slangen)
- Fixatie en algemene indruk (35 honden, 5 katten)
- Algemeen onderzoek hond/kat (35 honden, 5 katten)
- Oefenpracticum klinische diagnostiek (35 honden, 5 katten)
- Klinische diagnostiek duif (16 duiven)
- Klinisch onderzoek circulatie (35 honden, 33 duiven, 8 konijnen)
- Klinisch onderzoek digestiestelsel (35 honden, 133 duiven, 7 konijnen)
- Klinisch onderzoek neurologie (35 honden)
- Klinisch onderzoek oogheelkunde (35 honden)
- Klinisch onderzoek herpetofauna (1 leguaan, 4 baardagamen, 4 slangen, 4 schildpadden, 2 padden)
- Veterinair-röntgenologische opnametechniek en stralingsbescherming (1 hond)
- Introductie bloedprikken (9 honden)
- Klinisch onderzoek nieren en urinewegen (16 honden)
- Vrouwelijk geslachtsapparaat, echo dracht + klinische diagnostiek (14 honden)
- Verbandpracticum (17 honden)
- Chirurgie duif (29 duiven)

Faculteit Diergeneeskunde, departement Gezondheidszorg Landbouwhuisdieren

Klinisch diagnostisch handelen bij zieke herkauwers (aangekochte patiënten):

- Klinische practica (90 runderen)
- Casus in de kliniek (267 runderen)
- Intramurale patiëntenzorg (107 runderen)
- Practicum herkauwer (267 runderen)

Practica met gezonde herkauwers:

- Injectietechnieken rund (4 runderen)
- Neerleggen rund met touwlussen (3 runderen)
- Rectaal exploreren en vaginaal onderzoek (9 runderen)
- Rectaal exploreren t.b.v. fertiliteitonderzoek (16 runderen)
- Uitwendige inspectie en beoordelen prodromi (22 runderen)
- Demonstratie eicelwinning (13 runderen)
- Klinische diagnostiek rund en schaap (5 runderen, 5 schapen)
- Klinische diagnostiek circulatieapparaat rund (3 runderen)
- Klinische diagnostiek digestieapparaat rund (2 runderen)
- Demonstratie functioneren pens (2 runderen)

- Klinische diagnostiek rund (5 runderen)
- Klinische lessen, referentiedier (2 runderen)
- Rectale exploratie, bloedafname- en injectietechnieken (11 runderen)
- Niet-invasieve handvaardigheden en onderzoek (19 runderen)
- Voorbereiding buischirurgie (19 runderen)
- Bloedafname- en injectietechnieken kleine herkauwer (31 schapen)
- Keuzevak echografie en fertiliteit (44 runderen)
- Pipet inbrengen en echodiagnostiek (31 runderen)
- Oefenen klinische diagnostiek rund (8 runderen)
- Laparotomie (buikoperatie) herkauwer (40 runderen)
- Sectio (keizersnede) herkauwer (40 runderen)
- Sectio (keizersnede) kleine herkauwer (40 schapen)

Praktisch onderwijs met gezonde koeien op de proefboerderij 'De Tolakker':

- Oefenen hanteren en fixeren rund (9 runderen)
- Oefenen hanteren en fixeren schaap (9 schapen)
- Inzicht van en begeleiding bij partus rund (56 runderen)
- Controle producerende en droge koeien op een melkveebedrijf (65 runderen)

Practica met varkens:

- Keuzevak Klinische pathofysiologie (7 varkens)
- Omgaan met varkens (225 varkens)
- Klinische diagnostiek varken (56 varkens)
- Klinische diagnostiek varken (113 varkens)
- Klinische lessen, oefenen klinisch redeneren (28 zieke varkens)
- Observeren natuurlijk gedrag (216 biggen)

Practica met pluimvee:

- Animal handling vogels (30 kippen)
- Uitbroeden eendagskuiken (60 eendagskuikens)
- Klinische diagnostiek digestieapparaat kip (47 kippen)
- Klinische diagnostiek respiratieapparaat kip (47 kippen)
- Adaptatie (150 kuikens)
- Klinische lessen, oefenen klinisch redeneren (135 virtueel zieke kippen)
- Unico kip, oefenen klinisch onderzoek, injectie- en bloedafnametechnieken (180 kippen)

Faculteit Diergeneeskunde, departement Gezondheidszorg Paard

- Gedrag en hanteren Paard (10 paarden)
- Inleiding tot het diagnostisch handelen (10 paarden)
- Klinische diagnostiek (4 paarden)
- Injectietechnieken (7 paarden)
- Verbandler (4 paarden)
- Keuzevak veterinaire ergonomie (3 paarden)
- Sportfysiologie (2 paarden)
- Klinisch onderwijs Unico en difco (5 paarden)
- Operatieleer pony (2 paarden)
- Oefenen verrichten puncties en biopsie (4 paarden)
- Oefenen bloedafname (4 paarden)
- Demonstratie synovia-onderzoek en punteren relevante gewrichten (2 paarden)
- Coschap veterinaire röntgenologische opnametechniek & stralingsbescherming (5 paarden)
- Observeren en meten van ethologische en fysiologische stress parameters (10 paarden)
- Trainen toepassen clicker als klinisch ethologisch hulpmiddel (5 paarden)
- Oefenen in het uitvoeren van het echografisch onderzoek bij het paard (4 paarden)

Faculteit Diergeneeskunde, departement Immunologie en Infectieziekten

- Bloed (2 schapen)
- Unico postmortale diagnostiek - practicum parasitologie (12 runderen)

Faculteit Diergeneeskunde, departement Pathobiologie

- Anatomisch topografisch inzicht (60 kippen)
- Fysiologie en farmacologie van spiercontractie (24 ratten)
- Dissectieonderwijs, anatomisch inzicht (80 katten)
- Modellen bij anatomisch onderwijs, anatomisch inzicht (20 honden)
- Beoordeling pensbewegingen en pensinhoud (3 fistelkoeien)
- Effecten van inspanning op circulatie en respiratie (5 honden)
- Nierfunctie: effecten van diurese en glucose (8 honden)
- Anatomisch topografisch inzicht (75 kippen)

Practica t.b.v. University College Utrecht

- Gastric motility (6 fistelkoeien)
- Muscle physiologie (2 ratten)
- Exercise and thermoregulation (2 honden)
- Exercise and thermoregulation (2 kippen)

Faculteit Diergeneeskunde, Gemeenschappelijk Dierenlaboratorium

- Training medewerkers en stagiaires in diverse biotechnische technieken met behulp van dieren die anders om een andere reden zouden zijn gedood (127 muizen, 46 ratten, 4 cavia's, 1 konijn, 2 varkens)

Gegevens over proefdiergebruik in 2009 t.b.v. praktisch onderwijs binnen de Faculteit Diergeneeskunde

<i>Diersoort</i>	<i>Aantal proefdieren ingezet</i>	<i>Aantal proefdieren gedood</i>	<i>Totaal aantal dierproeven verricht</i>
<i>Muis</i>	227	219	1613
<i>Rat</i>	120	107	642
<i>Hamster</i>	9	3	60
<i>Cavia</i>	7	4	54
<i>Konijn</i>	24	1	62
<i>Hond</i>	58	30	264
<i>Kat</i>	70	60	79
<i>Fret</i>	9	0	28
<i>Paard</i>	45	14	68
<i>Varken</i>	91	89	91
<i>Schaap</i>	29	3	29
<i>Geit</i>	9	0	22
<i>Rund</i>	160	84	647
<i>Kip</i>	483	483	637
<i>Duif</i>	180	5	300
<i>Valkparkiet</i>	2	0	2
<i>Grasparkiet</i>	2	0	2
<i>Kanarie</i>	2	0	2
<i>Schildpad</i>	24	0	54
<i>Slang</i>	16	0	50
<i>Leguaan</i>	1	0	6
<i>Baardagame</i>	16	0	40
<i>Pad</i>	2	0	4

<i>Diersoort</i>	<i>Aantal proefdieren ingezet</i>	<i>Aantal proefdieren gedood</i>	<i>Totaal aantal dierproeven verricht</i>
<i>Totaal</i>	1586	1102	4756

N.B.: Aantallen proefdieren ingezet bij de overige faculteiten zijn niet in dit overzicht meegenomen, omdat bij dit onderwijs geen sprake is van hergebruik.

Ongerief dat de proefdieren in 2009 hebben ervaren tijdens praktisch onderwijs binnen de Faculteit Diergeneeskunde

<i>Mate van ongerief</i>	<i>Aantal dierproeven</i>	<i>Relatief</i>
<i>Gering</i>	1899	39,9%
<i>Gering/matig</i>	2568	54,0%
<i>Matig</i>	289	6,1%
<i>Totaal</i>	4756	100,0%

- Voorbeeld van practicum waarbij dieren gering ongerief ervaren: verbandleer hond.
- Voorbeeld van practicum waarbij dieren gering/matig ongerief ervaren: klinisch onderzoek kip.
- Voorbeeld van practicum waarbij dieren matig ongerief ervaren: sectio (keizersnede) herkauwer.

Bijlage B: Overzicht onderzoekslijnen UMC Utrecht waarbinnen onderzoek met proefdieren wordt verricht. (deels in samenwerking met de Universiteit Utrecht)

Neurowetenschappen/Neurosciences

- 1. Analyse van binnenoorstoornissen
- 1. Hearing and Equilibrium: Experimental Models for Neuroprotection and Neuroregeneration in the Vestibular System
 - 1.5.1. De SELANA techniek
 - 1.5.1. Ontwikkeling van de ELANA techniek
 - 1.5.3. Cerebral plasticity after childhood epilepsy surgery; integrity of the remaining hemisphere determines functional outcome
 - 1.5.3. Experimentele in vivo Magnetische Resonantie studies van Cerebrale Ischemie
 - 1.6.1. Pathofysiologie van het zenuwstelsel
 - 1.6.1. Pathologie van het zenuwstelsel
 - 1.6.2. Behavioural genomics
 - 1.6.2. Investigation of drug-induced weight alterations to identify novel therapeutic strategies for the treatment of obesity, dyslipidemia and diabetes
 - 1.6.2. Limited access alcohol consumptie in muizen
 - 1.6.2. Mechanisms of feeding behaviour
 - 1.6.2 & 1.6.3. Neurobiologie van gedrag
 - 1.6.2. Ontrafeling van de moleculaire en neurale substraten die ten grondslag liggen aan (gestoord) eetgedrag
 - 1.7.5. Hoogfrequente stimulatie in de hersenen van de rat

Immunologie en Infectieziekten/Immunology and Infectious Diseases

- 2. Adoptive T cell immunotherapy of cancer
- 2. Adoptive T cell immunotherapy of malignant disease
- 2. Anti-CD20 antibody immunotherapy of the human CD20-expressing murine EL4 lymphoma Testing of in vivo growth of new human CD20-expressing EL4 tumorcell-lines using BLI.
- 2. Antigeen presentatie gedurende RSV infectie
- 2. Bot tissue engineering
- 2. Cerebrovasculaire aandoeningen en neuroimaging
- 2. Does joint distraction in the treatment of osteoarthritis result in cartilage tissue repair
- 2. Drug delivery in arteriogenesis
- 2. Gentherapie voor de behandeling van mucopolysaccharidose type 1 H (Hurler syndroom) op basis van stamceltransplantatie
- 2. Graft-versus-tumor (GvT) effecten bij de toepassing en regulatie van immuuntherapie voor de behandeling van hematologische tumoren
- 2. Het effect van beademing bij infectie met het Respiratoir Syncytieel Virus (RSV)
- 2. Hypoxic-ischemic cerebral injury in the neonate
- 2. Hypoxisch ischemische hersenschade in de pasgeborene
- 2. Immunotherapie van hematologische tumoren
- 2. Immuunregulatie van chronische arthritis
- 2. Infectie en immuniteit
- 2. Invloed van periplakin op FcγRI gemedieerde immuniteit
- 2. Long ischemie reperfusie schade
- 2. Mechanisme en behandeling van longschade
- 2. Mechanisms of CD4 T cell depletion: A study of T cell dynamics in CD 70 and Nef Transgenic (TG) mice
- 2. Mesenchymale stamcel therapie
- 2. Multiple myeloom therapie ontwikkeling
- 2. Multiple Myeloom
- 2. Neuroendocrine-immune interactions
- 2. Neuroendocrine-immun interacties
- 2. Neuro-endocrine-immunreacties
- 2. Neuro-immun interacties

- 2. Ontwikkeling van gentherapie voor de lysosomale stapelingsziekte mucopolysaccharidose type 1H (Hurler syndroom)
- 2. Pathogenese van bloed geïnduceerde kraakbeenschade
- 2. Population dynamics of T lymphocytes
- 2. Prevention and recovery of cartilage damage in degenerative and inflammation mediated joint disorders
- 2. Renal response to injury
- 2. Role of CD200-CD200R signaling in the immune system
- 2. Role of CD200-CD200R signaling in tumor onset and progression
- 2. Role of SIRT6 signaling in the immune system regulation
- 2. RSV specifieke antilichamen
- 2. Stamcellen in hemato-oncologische tumoren
- 2. The effect of prebiotics on innate and adaptive immune responses during respiratory infections in mouse models.
- 2. The role of the complement C5a-FcR axis in antibody therapy
- 2. Tolerance and allergy in the neonatal immune system
- 2. U-care
- 2. Working mechanisms of anti-tumor antibodies
- 2. Neonatal, pediatric and adult high frequency ventilation

Cardiovasculaire Wetenschappen/Cardiovascular Sciences

- 3. Adult stemcells in myocards regeneration after acute myocardial infarction in the mouse
- 3. Aorta aneurysma's in ratten
- 3. Analysis of MAPK1 (MEK1) regulation of PPAR α transcriptional involvement in cardiac growth.
- 3. Aritmogeniteit en remodelering
- 3. Arrhythmias and heart failure
- 3. Arteriogenese en inflammatie
- 3. Autologous Tissue Engineered Heart Valve Apparatus
- 3. Beenmerg-afkomstige vasculaire voorloper cellen in diabetes; een mogelijk pro-atherogene rol?
- 3. Bone marrow-derived vascular progenitor cells in diabetes; a potential pro-atherogenic role
- 3. Cardiovascular disease
- 3. Cartilage regeneration; intervening to change the continuum
- 3. Collaterale bloedstroom, bloeddruk en coronaire weerstand in honden
- 3. Correlation between fibrosis in ultra-short echotime and histology
- 3. De rol van EDA in arteriogenese
- 3. Experimental innovative beating heart adjustable late repair for chronic ischemic mitral regurgitation and continued left ventricular remodeling
- 3. Genetica van hartfalen
- 3. Identification of high-risk atherosclerotic plaque using high-resolution MRI with molecular imaging contrast agents
- 3. In vivo evaluation of targeted MRI contrast agents for vulnerable atherosclerotic plaque imaging
- 3. In vivo functies van trombocyt destructie markers
- 3. Mechanisms of arrhythmias
- 3. Myocardial Viability
- 3. Myocardial viability assessment with magnetic resonance imaging
- 3. Necrostatin-1, a novel therapeutic compound to prevent cell death in the ischemic heart
- 3. Nephrotisch syndroom in Balb/c muizen
- 3. Opzetten van een trombose model in de muis
- 3. Preklinische toetsing van cardiovasculaire meetmethodes
- 3. Prevention and regression of hypertrophy in transgenic cMyBP-C mice
- 3. Prevention of platelet destruction by macrophages
- 3. Reductie van ischemie/reperfusie schade van het hart door inhibitie van de inflammatoire response tijdens reperfusie
- 3. Renal Regeneration
- 3. Repareren AV blok door transplantatie van Cardiac Progenitor Cells
- 3. Rol van Toll-like receptoren in atherosclerose
- 3. Rol van Toll-like Receptors (TLR) in arteriogenese
- 3. Role of hypoxia inducible factors in the pathogenesis and progression of chronic kidney disease and associated hypertension.

- 3. Role of microRNAs in calcineurin-induced cardiac hypertrophy
- 3. Role of nNOS derived nitric oxide in the onset of hyper filtration in diabetes
- 3. Smad3 inhibition after acute myocardial infarction in the mouse
- 3. Smart microtissues for cardiac regeneration
- 3. Stamcellen en hartfalen
- 3. Stimulation of arteriogenesis in a porcine coronary model
- 3. Substantiating the reciprocal relationship between cardiac and renal function in combined models of uremia and heart failure.
- 3. Transcriptional control of heart failure
- 3. The pathogenesis of regional hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers
- 3. The role of GLP-1 in ischemia/reperfusion injury
- 3. TLR-afhankelijke circulerende cellen in reperfusieschade en remodeling van het hart
- 3. Towards improved efficiency of EPC-therapy in diabetes
- 3. Transcriptional regulation in arteriogenesis
- 3. Tubular epithelial production of reactive oxygen species in the kidney
- 3. Upregulation of cardiac gap junction proteins by adenoviral gene transfer: Anti-arrhythmogenic effect of connexin therapy
- 3. Vagale Stimulatie en Atherosclerose
- 3. Ventricular remodeling and arrhythmias

Oncologie/Oncology

- 4. De rol van E-Cadherine bij borsttumorontwikkeling en progressie
- 4. De rol van Notch in stamcelvernieuwing en kanker
- 4. Filin trombin coated patch as sealant on esophagogastric anastomoses.
- 4. Local and Systemic Immunological Reactions to one lung ventilation during thoracic esophagectomy
- 4. Minimaal invasieve behandeling van het niercelcarcinoom
- 4. Mitotic checkpoint weakening and chromosome instability in tumor cells
- 4. Motor proteins in mitosis
- 4. Notch signaling in vivo
- 4. The role of death receptor signaling in colorectal metastasis formation
- 4. The role of endothelial progenitor cells in tumor growth, metastasis and response to therapy
- 4. The role of inflammatory (stem) cell recruitment in the accelerated outgrowth of liver tumors following radiofrequency ablation (RFA).
- 4. The use of biomarkers in cancer patients as predictor for therapy response
- 4. Towards prevention of ischemia/reperfusion (I/R)-induced tumor growth

Biomedische Beeldwetenschappen/Biomedical Image Sciences

- 5. Anti-inflammatory treatment after experimental stroke
- 5. Biomedical MR imaging and Spectroscopy
- 5. Effect of psychotropic drugs on the developing brain (ePOD)
- 5. Functional MRI of brain activation
- 5. Magnetic Resonance Imaging-guided High Intensity Focused Ultrasound (MRgHIFU)
- 5. Moleculaire en cellulaire beeldvorming van ontsteking en de behandeling hiervan na een hersenberoerte
- 5. Mucosal barrier function
- 5. Nieuwe therapie ter preventie van stenosevorming in de arteriovenouse vaattoegang ten behoeve van hemodialyse
- 5. Perfusion and molecular MRI techniques
- 5. Scaffold design and optimization-towards smarter scaffolds for bone tissue engineering
- 5. Tissue engineering by 3D bone printing

Biomedische Genetica/Biomedical Genetics

- 8. Drug discovery in Growth Hormone Metabolism
- 8. Humaan IAPP (hIAPP) transgene muizen als diermodel voor ouderdomsdiabetes
- 8. Karakteriseren van de rol van COMMD1 (Murr1) in fysiologische processen
- 8. Karakteriseren van stoornissen in galzout homeostase
- 8. Mechanisms of Wnt signaling protein dysfunction in cancer
- 8. The exocytic pathway in fly development
- 8. Therapeutische antistoffen ter behandeling van exocrine pancreaskanker

Bijlage C: Overzicht focusgebieden Universiteit Utrecht waarbinnen onderzoek met proefdieren wordt verricht. (deels in samenwerking met het UMC Utrecht)

1. Cardiovasculair onderzoek

Hart- en vaatziekten zijn in de westerse wereld nog steeds de belangrijkste oorzaak van sterfte. Echter, de laatste decennia is er belangrijke vooruitgang geboekt bij de ontwikkeling van nieuwe en werkzame behandelingen. Het hedendaagse onderzoek richt zich derhalve meer en meer richt vroegtijdige diagnose en preventie. Ook de ontwikkeling van nieuwe behandelingsmethoden om aangedaan hart en vaatweefsel te vervangen, ook wel “regeneratieve geneeskunde” genoemd, is in een stroomversnelling geraakt.

Het belangrijkste onderwerp in ons focusgebied is het in patiëntencohorten zoeken naar genetische en moleculaire markers (specifieke genen of eiwitten) die een verhoogd risico van het ontwikkelen of verergeren van hart- en vaatziekten met zich meebrengen. Hiervoor maken wij gebruik van geavanceerde beeldvormende en moleculaire technieken.

Ons tweede belangrijke onderwerp betreft onderzoek naar het vermogen van stamcellen om nieuw cardiovasculair weefsel te genereren, ten bate van patiënten met een levensbedreigende hart- en vaatziekte. Bij onze beide onderzoeksonderwerpen streven wij naar het faciliteren van geïndividualiseerde patiëntenzorg door onderzoek dat betrekking heeft op het gehele gebied ‘van zorg tot molecuul en terug’.

Voorbeelden van onderzoek

Atherosclerotische vaatziekte

In verschillende onderzoeken zijn patiënten die het Universitair Medisch Centrum Utrecht bezochten in verband met duidelijke atherosclerotische vaatziekte onderzocht op het voorkomen van arteriële problemen in andere gedeelten van het hart- en vaatstelsel. Wanneer dergelijke problemen worden aangetroffen, worden deze patiënten gescreend op specifieke genetische en moleculaire markers. Aangezien alle patiënten minimaal drie jaar worden gevolgd in verband met cardiovasculaire aandoeningen, hopen we markers te kunnen identificeren die het optreden van atherosclerosegerelateerde hart- en vaatziekten kunnen voorspellen. Dit kan ons helpen effectieve screenings- en behandelprogramma's op te zetten waarmee we de sterfte van patiënten met een hoog risico wellicht kunnen verminderen en hun kwaliteit van leven kunnen verbeteren.

Stamcellen

Een nieuwe tak van de cardiovasculaire geneeskunde doet onderzoek naar het regeneratieve vermogen van uit beenmerg afkomstige stamcellen voor het herstellen van beschadigd weefsel. Met gebruikmaking van bloedmonsters van patiënten met cardiovasculaire ziekten en met behulp van dierexperimenteel onderzoek beoordelen wij de invloed van diverse risicofactoren op de wijze waarop deze stamcellen nieuw vaatweefsel kunnen vormen. Onlangs hebben leden van ons focusgebied specifieke stamcellen voor het hart ontdekt. De functionaliteit van deze cellen als nieuwe hartcellen moet nu op elektrofysiologisch niveau worden onderzocht om hun potentieel om beschadigd hartweefsel te vervangen te kunnen bepalen.

2. Geneesmiddeleninnovatie

Er is nog steeds een schrijnend gebrek aan werkzame geneesmiddelen voor een groot aantal levensbedreigende en chronische ziekten. Voor de ontwikkeling van deze geneesmiddelen is baanbrekend verkennend onderzoek naar bioactieve moleculen voor de behandeling van ziekten, gebaseerd op belangrijke inzichten in de moleculaire processen die aan deze ziekten ten grondslag liggen, essentieel. In nauwe samenwerking met groepen in andere focusgebieden van de Universiteit Utrecht en het UMC Utrecht richten wij ons daarom op het identificeren van mogelijke aangrijpingspunten voor behandeling van ziekten en op het genereren van nieuwe moleculen, methoden, concepten en benaderingen die onmisbaar zijn bij het onderzoek en de ontwikkeling van geneesmiddelen in de farmaceutische industrie.

Andere onderzoeksthema's in het focusgebied Drug Innovation zijn het ontwerpen van werkzaamere afgiftesystemen voor geneesmiddelen en het bewaken van recent geïntroduceerde nieuwe geneesmiddelen om een veilig en optimaal medicijngebruik in de samenleving te waarborgen. Met onze expertise in zowel de

moleculaire en levenswetenschappen als in medisch en diergeneeskundig onderzoek willen wij een kennisplatform voor geneesmiddelen bieden om een aantrekkelijke partner voor academische en industriële onderzoekers te zijn.

Voorbeelden van onderzoek

Resistentie tegen antibiotica

Antibiotica worden op grote schaal gebruikt voor de behandeling van bacteriële of schimmelinfecties. De snelgroeiende resistentie van deze organismen tegen antibiotica heeft infecties echter opnieuw tot ernstige levensbedreigende factoren gemaakt. Het komt zelfs voor dat ziekenhuisafdelingen tijdelijk gesloten moeten worden vanwege de aanwezigheid van bacteriën die resistent zijn tegen antibiotica. Om dit probleem aan te pakken moeten nieuwe geneesmiddelen ontwikkeld en bereid worden en moeten de bestaande geneesmiddelen gewijzigd en/of in nieuwe behandelmethoden worden gebruikt. Om die reden verrichten wij onderzoek om nieuwe aangrijpingspunten voor geneesmiddelen in bacteriën en schimmels te ontdekken, hun moleculaire mechanismen op te helderen en om nieuwe actieve verbindingen voor geneesmiddelen te ontwikkelen.

Afgifte van geneesmiddelen

Het geneesmiddel is niet alleen belangrijk bij de behandeling van een bepaalde aandoening. Om het geneesmiddel werkzaam te laten zijn, moeten voldoende hoeveelheden ervan de plaats van bestemming in het lichaam bereiken waar zich bijvoorbeeld de infectie of tumor bevindt. Daarom mag het geneesmiddel niet te snel door het lichaam worden afgebroken of uitgescheiden. Hier moet onderzoek naar gedaan worden, evenals naar de ontwikkeling van moleculaire systemen die geneesmiddelen op de gewenste plaatsen in het lichaam kunnen brengen gevolgd door afgifte ervan. Dit soort onderzoek is van groot belang, met name vanwege de snelle groei van het aantal geneesmiddelen gebaseerd op eiwitten ('biologics') die op speciale wijze aan mens of dier moeten worden toegediend.

3. Epidemiologie

Epidemiologisch onderzoek richt zich op populaties, van zowel mensen als dieren. In deze populaties proberen wij beschrijvende of causale verbanden te vinden tussen factoren – zoals genetische, leefstijl- of milieufactoren – enerzijds en het optreden en de dynamiek van ziekten anderzijds. Kennis van deze verbanden is essentieel voor het begrijpen en beheersen van deze ziekten.

In tegenstelling tot de meeste epidemiologische afdelingen benaderen wij de zoektocht naar deze verbanden vanuit een geïntegreerd perspectief bestaande uit zowel klinische, farmacologische, moleculaire, theoretische en milieu-epidemiologen, met een solide biostatistische, medische en diergeneeskundige basis. Wij verschaffen inzicht in de herkomst, diagnose, prognose, behandeling en preventie van ziekten door middel van onderzoek, informatieverbreiding en onderwijs. Hierbij richten wij ons vooral op hart- en vaatziekten, kanker, allergie en infectieziekten, waarbij met name deze laatste relevant zijn voor zowel mens als dier.

Voorbeelden van onderzoek

Hoge bloeddruk

Het is algemeen aanvaard dat de ontwikkeling van atherosclerose de belangrijkste oorzaak is van vaatziekten. Wij vonden dat een voorgeschiedenis van verhoogde bloeddruk tijdens de zwangerschap leidt tot een 57% hogere kans op atherosclerose van de kransslagaderen van de moeder later in het leven. Deze bevindingen wijzen op de mogelijke gevolgen van hoge bloeddruk in de zwangerschap voor toekomstige vaatproblemen, en komen overeen met eerdere literatuur over de relatie tussen hoge bloeddruk in de zwangerschap en verhoogd risico op hart- en vaatziekten van de moeder.

Vogelgriep

Hoogpathogene aviaire influenza (HPAI) ('vogelgriep') is een ziekte die massale sterfte bij vogels veroorzaakt. Bovendien vormt de ziekte een opkomende bedreiging voor de gezondheid van de mens. Derhalve wordt deze ziekte met drastische maatregelen aangepakt wanneer deze de kop op steekt in de EU, zoals tijdens de epidemie van 2003 in Nederland. Het doel is de ziekte na detectie zo snel mogelijk uit te roeien bij geïmpordeerd dat bestemd is voor de verkoop. Verschillende onderzoeksprojecten trachten licht te werpen op belangrijke punten bij de beheersing van HPAI, met als doel het optimaliseren van de maatregelen voor toekomstige epidemieën bij dier en mens. Wij bestuderen epidemieën in Europa en Thailand, de werkzaamheid van nieuwe vogelvaccins, en de rol

van wilde vogels bij de verspreiding van HPAI. Ook proberen wij de reeds aangetoonde overdracht naar en tussen mensen te kwantificeren.

4. Groei en differentiatie

Het ontrafelen van moleculaire processen die ten grondslag liggen aan het ontstaan, de proliferatie, differentiatie en dood van cellen is van vitaal belang om hun normale ontwikkeling en rol bij ziekte te kunnen begrijpen. In ons focusgebied richten experts op het gebied van genoom-analyse, oncologie en celbiologie zich op het onderzoek van de biologie van weefsel-specifieke stamcellen, pluripotente embryonale stamcellen en kankercellen. Hierbij wordt een geïntegreerde benadering gehanteerd, van moleculen tot cellen en van fundamentele biologie tot de klinische praktijk bij dieren en menselijke patiënten.

Dankzij de unieke gecombineerde expertise en geavanceerde technologieën van het Hubrecht Instituut, de faculteit Diergeneeskunde en het UMC Utrecht hopen we geneesmiddelen te vinden voor ziekten die nu nog ongeneeslijk zijn. We streven ernaar nieuwe strategieën te ontwikkelen voor de behandeling van kanker, het herstellen van weefsel dat ernstig beschadigd is door chronische ziekten (regeneratieve geneeskunde) en het oplossen van vruchtbaarheidsproblemen bij menselijke patiënten en dieren.

Voorbeelden van onderzoek

Oncologie

In een project met Organon en het Nederlands Kanker Instituut gebruiken onderzoekers van het Laboratorium voor Experimentele Oncologie van het UMC Utrecht 'high-throughput' genetische screens om nieuwe klassen eiwitten te identificeren die betrokken zijn bij kanker. Deze eiwitten worden vervolgens in diermodellen gevalideerd als geneesmiddeltargets en worden door de industriële partner gebruikt voor de ontwikkeling van nieuwe antikanker-geneesmiddelen. Dit is de eerste keer dat dergelijke unieke hulpmiddelen gecombineerd zijn om gericht tot de identificatie van nieuwe aangrijpingspunten van de behandeling te komen.

Biologie van de reproductieve cellen

Stamcellen van varkens, rundvee en honden worden gegenereerd uit bevruchte eitjes, embryo's en volwassen weefsels en op basis daarvan worden cellijnen ontwikkeld. Wij gebruiken deze cellen als hulpmiddel om de proliferatie- en differentiatiemechanismen te bestuderen. De daaruit resulterende methoden worden gebruikt voor de behandeling van ernstig beschadigd weefsel bij dieren. Bovendien zullen deze cellen gebruikt worden bij toxiciteitsonderzoeken, het ontwikkelen en testen van nieuwe geneesmiddelen en functioneel genoomonderzoek.

5. Regeneratieve geneeskunde

Binnen het programma van de regeneratieve geneeskunde worden de groei en differentiatie van weefsel specifieke stamcellen en embryonale stamcellen bestudeerd met als doel het ontwikkelen en toepassen van stamcel-gerichte behandelingen voor een brede verscheidenheid aan ziekten. Zo worden nieuwe inzichten uit ons belangrijke werk over degeneratie en letsel van botten en gewrichten reeds toegepast bij de behandeling van degeneratie en trauma van wervelkolom en knie. In dit multidisciplinaire gebied zijn stamcelkarakterisering, intracellulaire signaaltransductie en de vorming van nieuwe bloedvaten (angiogenese) bindende elementen, maar zijn er ook diverse aanknopingspunten met het oncologieprogramma.

In het 'Tissue Repair'-programma van de faculteit Diergeneeskunde ligt de nadruk op het ontrafelen van signaalroutes die weefsel-specifieke stamcellen van lever, kraakbeen, en hartspier gebruiken voor hun proliferatie en differentiatie. Het verst ontwikkelde voorbeeld zijn leverstamcellen. Analyse van gezond en ziek weefsel van een mens en een hond (in samenwerking met de Universiteit Leuven) heeft geresulteerd in nieuwe, op stamcelkenmerken gebaseerde meetmethoden die de maligniteit van levertumoren kunnen voorspellen. Daarnaast worden voor het eerst ernstige leverziekten behandeld met "Hepatocyte Growth Factor", een eiwit waardoor de regeneratie van de lever wordt gestimuleerd (in samenwerking met Intervet en Zenoag).

6. Infectie en immuniteit

De gevolgen van infectieziekten en immuunziekten voor de samenleving zijn enorm, zowel op het gebied van gezondheid als economie. We hoeven hiervoor alleen maar te denken aan de recente uitbraken van vogelgriep en het groeiende probleem van resistente ziekenhuisbacteriën om te beseffen waarom onderzoek op dit gebied van zeer groot belang is. Het ontwikkelen van nieuwe wetenschappelijke strategieën voor de preventie en genezing van (opnieuw) opkomende infecties en chronische ontstekingsziekten in de bredere context van volksgezondheid en milieu vormt de kern van het focusgebied Infectie en immuniteit.

In onze moleculaire en klinische onderzoeksprogramma's werken deskundigen op het gebied van gezondheid van mens en dier en milieuhygiëne nauw samen op alle niveaus: cellen, organen, patiënten en bevolking. Deze samenwerking biedt de optimale setting voor de klinische toepassing van ons zuiver wetenschappelijke onderzoek en voor de ontwikkeling van geneesmiddelen en vaccins. Dit zal aanzienlijke gevolgen hebben voor de kwaliteit van de gezondheid van mens en dier, met de bijbehorende economische voordelen.

Voorbeelden van onderzoek

Preventie en behandeling van infecties

Resistentie tegen antibiotica en de opkomst van infectieziekten zijn wereldwijd groeiende problemen. Een diepgaander begrip van de mechanismen die bacteriële en virale infecties veroorzaken is onmisbaar om deze met succes te kunnen bestrijden. Door de beschikbare expertise in de humane en veterinaire geneeskunde te integreren, trachten wij te achterhalen hoe belangrijke ziekteverwekkers zoals coronavirussen (waaronder SARS), vogelgriep, stafylokokken en de door voedsel verspreide bacteriële pathogenen *Campylobacter* en *Salmonella* ziekte veroorzaken.

Deze kennis dient als uitgangspunt voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen en vaccins. Op dit moment onderzoeken wij de langetermijnwerkzaamheid van pneumokokkenvaccins die de jongste en oudere leden van onze gemeenschap moeten beschermen tegen oorontstekingen en longontsteking.

Immuunregulering en behandeling

Het immuunsysteem is van groot belang bij het verdedigen van het lichaam tegen bacteriën en virussen en bij het opsporen en doden van kankercellen. Een slecht functionerend immuunsysteem kan leiden tot een verscheidenheid aan ziekten, van immunodeficiënties en kanker tot chronische ontsteking. Een groot deel van ons onderzoek is gericht op het verkrijgen van een beter inzicht in het functioneren van het immuunsysteem op cellulair en moleculair niveau. Op basis van deze kennis hopen wij nieuwe behandelingen te ontwikkelen voor verschillende infectieziekten zoals HIV en voor immuunziekten zoals artritis. Ook doen wij onderzoek naar immunotherapie bij kanker en de manipulatie van stamcellen voor transplantatie bij kinderen met beenmerginsufficiëntie.

7. Neurowetenschappen en Cognitie, Utrecht

In 2009 werd de groep Neurowetenschappen en Cognitie (NC) Utrecht opgericht om onderwijs en onderzoek op het gebied van Neurowetenschappen en Cognitie binnen de Universiteit Utrecht en het Universitair Medisch Centrum Utrecht te combineren. Vijf faculteiten en drie grote onderzoeksinstituten maken deel uit van NC Utrecht.

NC Utrecht heeft als doel het realiseren van coherente onderwijstrajecten in Neurowetenschappen en Cognitie, vanaf het kandidaatsexamen via het doctoraal tot en met het postdoctorale niveau. Eén van de activiteiten van NC Utrecht is het organiseren van actuele zomercursussen op lager niveau (doctoraal/vroeg postdoctorale fase) en iets verder gevorderd niveau (laat postdoctorale fase en daarna).

Een tweede doelstelling van NC Utrecht is de participanten een brede toegankelijkheid tot uitstekende onderzoeksfaciliteiten te verschaffen. Dit loopt uiteen van uitgebreide databases voor onderzoeksdoeleinden tot ultramoderne technische apparatuur en grootschalige voorzieningen voor de beeldvorming van neurologische structuren.

Het belangrijkste doel is de samenwerking te bevorderen tussen vooraanstaande onderzoekers in de omgeving van Utrecht. Voor dit doeleinde organiseert NC Utrecht elk jaar een Onderzoeksdag waar niet alleen alle deelnemers in een informele setting bijeen worden gebracht, maar waar ook het jaarlijkse debat van NC Utrecht plaatsvindt.

NC Utrecht bestaat uit onderzoekers van vijf verschillende faculteiten: Geesteswetenschappen, Natuurwetenschappen, Sociale en Gedragswetenschappen, Geneeskunde en Diergeneeskunde. NC Utrecht concentreert zich op drie onderzoeksgebieden:

- *Klinische en experimentele neurowetenschappen*, waarbij de nadruk ligt op translationeel onderzoek.
- *Farmacochemische neurowetenschappen*, van molecuul tot mens, waarbij de nadruk ligt op het eiwitniveau.
- *Cognitie en gedrag*, met betrekking tot perceptie, emotie en sociaal gedrag met inbegrip van menselijke (op taal gebaseerde) communicatie; onderzoek aan mens en dier, waarbij de nadruk ligt op de mens.

Deze terreinen delen een gezamenlijke belangstelling voor de achterliggende neurale substraten en mechanismen.

Onderzoeksprojecten

Grenzen overschrijden – dat is de gezamenlijke noemer van alle projecten die financieel door NC Utrecht worden ondersteund en die verderop kort zullen worden geïntroduceerd. Bij alle projecten worden de grenzen van de gebruikelijke monodisciplinaire deskundigheidsgebieden overschreden; dit wordt gerealiseerd door dieronderzoek te combineren met onderzoek aan de mens, door linguïstiek te koppelen aan bijvoorbeeld cognitieve psychologie of door gebruik te maken van een gecombineerde preklinische en klinische benadering. Al deze projecten zijn op een sterke onderzoeksexpertise gebaseerd. De onderwerpen kunnen uiteenlopen, maar de gezamenlijke intentie is het initiëren van nieuwe en inspirerende samenwerkingsverbanden.

De rol van genen bij kleurherkenning

Kleuren worden eerst door het oog waargenomen en vervolgens vinden interpretatie en bewustwording in de hersenen plaats. We weten dat het inzicht in kleuren een hoger cognitief hersenproces is, maar hoe dit werkt, is grotendeels onbekend. Dit project heeft als doel moleculaire factoren te identificeren die voor deze processen noodzakelijk zijn. Voor dit doeleinde zal geavanceerde genetica worden toegepast bij de bestudering van een gezin waarvan verschillende leden als gevolg van een dominante erfactor een gebrekkig kleurinzicht hebben (kleuragnosie). Een dergelijke factor ligt ten grondslag aan het traject vanaf moleculen en zenuwcellen naar hogere cognitieve processen.

De beleving van 'self-agency' bij gezonde mensen en schizofrenie

Dit project richt zich op de anatomische en cognitieve basis van de beleving van 'self-agency', ook wel handelingsvermogen genoemd. Self-agency betekent het gevoel dat iemand de eigen handelingen en de resultaten daarvan bepaalt. Het onderzoek wordt benaderd door wederzijdse structurele en functionele invloeden te analyseren van bewuste en onbewuste processen die ten grondslag liggen aan de toeschrijving van de oorsprong van gedrag bij gezonde mensen en bij schizofrenie. Deze psychiatrische stoornis gaat in sterke mate gepaard met een verstoorde beleving van self-agency. Het doel van het project is inzicht te verkrijgen in (mogelijk onderscheidende) neurale substraten en cognitieve processen die bij gezonde mensen en bij schizofrenie in deze beleving resulteren.

Database van translationele fenotypen en diermodellen voor biomedisch onderzoek

Binnen het onderzoeksterrein van NC Utrecht is een groot aantal groepen betrokken bij translationeel onderzoek, dat wil zeggen onderzoek dat van mens naar dier kan worden vertaald en andersom. Informatie over dergelijke translationele modellen en hun fenotypen is voor geïnteresseerde onderzoekers en voor het publiek niet gemakkelijk beschikbaar. Bij dit project zal een database worden opgezet die gemakkelijk te doorzoeken is en die als een PhenoBase website zal worden gepubliceerd om de samenwerking te bevorderen tussen onderzoekers die bij diermodellen en bij de mens aan verwante vragen werken.

Multisensorische congruentie en aandachtscontrole als behandeling voor patiënten met tinnitus of autisme

Wanneer aan elk van beide ogen een verschillende beeld wordt gepresenteerd, zal het percept tussen deze twee beelden alternen. Als een geluid wordt afgespeeld met hetzelfde ritme als één van deze beelden, kan de aandacht gemakkelijker op dat beeld worden gericht. Op dezelfde wijze wordt de concentratie op een geluid door een visuele (en/of tactiele) prikkel versterkt. We zullen dit principe van multisensorische congruentie als therapie voor twee verschillende stoornissen toepassen: tinnitus en autisme; bij beide aandoeningen speelt concentratie een kritieke rol.

Herinneringen opslaan: een elektrofysiologische analyse van het aanleren van vogelzang

Zangvogels leren de zang van de vader; dit proces vertoont sterke overeenkomsten met de wijze waarop kinderen leren spreken. Bij het opslaan van de herinnering aan de zang van de vader zijn hersengebieden betrokken die overeenkomen met het gedeelte van de menselijke hersenen waar spraakherkenning plaatsvindt. Bij dit project wordt kennis omtrent het aanleren van vogelzang gecombineerd met geavanceerde technieken voor de registratie van de neurale activiteit in deze hersengebieden om inzicht te verkrijgen in de neurale organisatie van het geheugen bij zangvogels.

Het visualiseren van structurele vormen van synaptische plasticiteit

Met behulp van beeldvorming met meervoudige fotonen-fluorescentie-excitatie kunnen structurele veranderingen van neuronen in de volwassen cortex zichtbaar worden gemaakt, bijvoorbeeld de vorming of verdwijning van synapsen in hersenpreparaten, maar ook in vivo in de gehele hersenen. Met ondersteuning van

NC Utrecht wordt dit type onderzoek verder in Utrecht ondergebracht en voor neurofysiologen beschikbaar gemaakt. Als één van de eerste onderzoeksvragen zullen de onderzoekers testen of eiwitten die de groei van axonen aansturen, via veranderingen van de vertakkingen van de dendriten, van invloed zijn op de synaptische sterkte in de volwassen hippocampus.

De reuk als het verwaarloosde medium voor affectieve communicatie

Honden kunnen angst ruiken en het lijkt er nu op dat mensen dat ook kunnen. Bij dit project wordt onderzocht welke rol geur speelt bij het overbrengen van emoties. We zullen analyseren op welke wijze mensen emoties via transpiratievocht overbrengen door te onderzoeken of zweet dat door angstige mensen is geproduceerd, via geurwaarneming, angst bij de waarnemer opwekt. We voorspellen dat blootstelling aan angstzweet zal leiden tot toegenomen nauwkeurig afspeuren van de omgeving, hetgeen tot uiting komt door meer snuffelen, snellere oogbewegingen en een angstige gelaatsuitdrukking.

Taalreorganisatie na cerebrale hemisferectomie

Bij dit project wordt de reorganisatie van het taalvermogen bij kinderen na een hemisferectomie onderzocht (dat wil zeggen chirurgische verwijdering van één van de hersenhelften). Dit is de eerste poging tot onderzoek van de reorganisatie van verschillende aspecten van taal vanuit een strikt computationele aanpak (syntactisch en dus in de linker hersenhelft gelokaliseerd) naar het raakvlak tussen syntaxis en discours dat in normale hersenen aan beide zijden is gelokaliseerd. Het project heeft als doel de theoretische kloof te overbruggen van ons inzicht in het vermogen dat overblijft en de beperkingen die ontstaan als iemand slechts één geïsoleerde hersenhelft heeft.

Functionele karakterisering van de nieuwe locus UNC 13A voor vatbaarheid voor ALS

Amyotrofe laterale sclerose is een invaliderende en dodelijke ziekte die tijdens de volwassenheid begint. De aandoening wordt gekenmerkt door progressieve degeneratie van motorische neuronen in de hersenen en het ruggenmerg. Er is geen geneesmiddel voor ALS en de mediane overlevingstijd bedraagt drie jaar. Het belangrijkste doel van ons onderzoeksvoorstel is een onderzoeksrichting te initiëren die recente resultaten met betrekking tot de erfelijkheid van ALS vertaalt naar functionele onderzoeken, opdat pathogene trajecten en een gericht behandelingsdoel worden geïdentificeerd voor de behandeling van onze patiënten die aan deze progressieve dodelijke ziekte lijden.

Verwerking van overeenkomsten tussen taal en gezichtsvermogen? Concentreer je op de economie van de hersenen

Als we een bal naar voren zien bewegen, zien stoppen terwijl op datzelfde moment een andere bal in beweging komt, interpreteren we deze gebeurtenis automatisch als een situatie waarin de ene bal de andere in beweging zet. Als we horen of lezen 'George kwam binnen. Al ging weg', interpreteren we dat Al wegging *omdat* George binnenkwam. Mensen zijn geneigd dergelijke achtereenvolgende gebeurtenissen causaal te interpreteren, ook als daar geen linguïstische aanwijzingen voor zijn. We zullen onderzoeken op welke wijze de menselijke hersenen causaliteit interpreteren en ons richten op overeenkomsten tussen linguïstische en visuele verwerking. Werken de hersenen zo economisch dat ze gebruik maken van een representatie die onafhankelijk is van de zintuigen?

Over kinderen en muizen: de neurobiologie van cognitieve rigiditeit

Wat is de biologische basis voor het rigide en inflexibele gedrag dat zowel bij jonge kinderen als bij patiënten met autisme voorkomt? Bij dit project zullen we de betrokkenheid van de neurotransmitter dopamine onderzoeken door de flexibiliteit te analyseren van gedrag bij muizen met een afwijking van het dopaminesysteem. Parallel hieraan gaan we bepalen op welke wijze geneesmiddelen die het dopaminesysteem beïnvloeden, van invloed zijn op de hersenactiviteit die gepaard gaat met cognitieve rigiditeit bij patiënten met autisme.

Predispositie voor angst - een translationele benadering

Bij deze samenwerking wordt genetische predispositie voor angst bestudeerd door gebruik te maken van geconditioneerd, door angst versterkt alarmeringsgedrag bij verschillende diersoorten. Een gebrekkige angstconditionering leidt bij de mens tot een toestand van chronische angst. Analooq hieraan zijn aanwijzingen verkregen dat 5-HTT, het transporteiwit voor serotonine, een rol speelt bij adaptieve conditionering bij onderzoek aan dieren bij wie dit eiwit ontbreekt. We zullen de hypothese testen dat genetische variatie in het 5-HTT bij de mens ten grondslag ligt aan individuele verschillen in angstconditionering. Daarnaast gaan we via een farmacologische methode bepalen of een gebrekkige conditionering ook in een chronische toestand van angst resulteert bij de dieren bij wie 5-HTT is uitgeschakeld.

Causaal verband tussen corticale organisatie en bewuste perceptie

De cognitieve vermogens van de mens, waaronder bewuste perceptie, komen tot stand door de activiteit van neuronen die zich in de hersenschors bevinden. We zullen causale relaties onderzoeken tussen neuronale organisatie en bewuste perceptie bij humane proefpersonen met klinisch geïmplanteerde elektroden. Voorafgaand aan de operatie wordt met behulp van fMRI en van 7T MRI de corticale organisatie bij afzonderlijke proefpersonen nauwkeurig bepaald. Na de operatie worden bewuste percepts die door elektrische stimulering van de geïmplanteerde elektroden worden opgewekt, met de achterliggende corticale organisatie in verband gebracht.

Taal, leren en de kleine hersenen

Onze hypothese is dat het leren van taal wordt bevorderd door een neurale netwerk dat eveneens bij het aanleren van perceptuo-motorische vaardigheden is betrokken. De kleine hersenen vormen een belangrijk onderdeel van dit netwerk. Patiënten met beschadigingen van de kleine hersenen, volwassenen met lichte taalstoornissen (dyslexie; vermoede lichte disfunctie van de kleine hersenen) en controlepersonen zullen deelnemen aan experimenten met het aanleren van een kunstmatige taal en aan visueel-motorische leerexperimenten. Het uitvoeren van taken zal in verband worden gebracht met gegevens die uit structurele en functionele neurologische beeldvorming zijn verkregen. We verwachten een correlatie tussen de prestaties ten aanzien van de twee taken en in beide gevallen verwachten we dat disfunctie van de kleine hersenen een nadelig effect zal hebben.

Translationele elektrofysiologische fenotypen van cognitie en gedrag

Aangezien de hersenen bij alle diersoorten centraal staan bij de bestudering van cognitie, neuropsychiatrische kenmerken en gedrag, is het belangrijk gestandaardiseerde meeteenheden voor hersenactiviteit te verkrijgen. Dergelijke meeteenheden kunnen worden verkregen uit nieuwe, geavanceerde analyses van EEG-grafieken. Het doel van dit project is translationele EEG-endofenotypen bij de muis en de mens te identificeren en deze bij verschillende diersoorten te koppelen aan genetische bevindingen omtrent gedragsmatige en cognitieve kenmerken met inbegrip van psychiatrische stoornissen.

Een bijzonder focusgebied

Binnen het hierna beschreven focusgebied worden expliciet geen dierproeven verricht. Dit terrein van onderzoek biedt bij uitstek mogelijkheden tot het ontwikkelen en implementeren van methoden waarbij fundamenteel biologische kennis verworven kan worden zonder inzet van proefdieren. De uitkomsten van dit onderzoek kunnen daarmee dienen als basis voor vervangingsalternatieven.

Levenswetenschappen en biocomplexiteit

Van moleculen tot organismen

Biologische systemen ontleen veel belangrijke eigenschappen aan een continue uitwisseling van informatie tussen organisatieniveaus: weefsels, cellen, subcellulaire organellen en moleculaire complexen die eiwitten, DNA en lipiden bevatten. Dergelijke communicatienetwerken overschrijden individuele niveaus en zijn zeer dynamisch.

Onze missie in het focusgebied Life Sciences and Biocomplexity is het vastleggen van de essentie van biologische systemen door netwerken te ontcijferen die biologische processen op alle organisatieniveaus reguleren. Om de complexiteit van levende organismen te begrijpen, is naast gegevens van hoge kwaliteit ook nieuwe informatica nodig om deze gegevens te koppelen.

Onze uitdaging is het opzetten van een gezamenlijk centrum voor biologische, structurele en computerexpertise in Utrecht, waar onderzoeksgroepen die zich richten op biomoleculaire analyse, biocomplexiteit en bio-imaging nauw samenwerken om meer inzicht te verwerven in de regulatienetwerken binnen en tussen cellen. Wij hopen dat dit soort onderzoek zal leiden tot biotechnologische innovatie, verbeterde duurzame landbouw en een diepgaander begrip van ziekteprocessen.

Voorbeelden van onderzoek

Draadschimmels

Draadschimmels worden op grote schaal gebruikt als 'celfabrieken' voor de productie van therapeutische en industriële eiwitten. Toch maakt slechts een minderheid van de cellen deel uit van deze productie. Wij bestuderen

de belangrijke communicatienetwerken en hun dynamiek in deze schimmels met als doel het ontwikkelen van nieuwe en geoptimaliseerde celtypen tijdens grootschalige industriële gistingen. Dit zou moeten resulteren in verbeterde productieprocessen en nieuwe technologieën om bioactieve moleculen te fabriceren die op dit moment nog niet op grote schaal geproduceerd kunnen worden.

Opbouw van de plant

De opbouw van de plant wordt bepaald door een terugkoppelingssysteem tussen celpolariteit en weefselidentiteit. Wij gebruiken computermodellen en experimenten om inzicht te krijgen in de wijze waarop regulerende interacties in dergelijke systemen de vorm van de plant bepalen. Met een groter begrip van de architectuur van planten kunnen nieuwe manieren worden ontwikkeld om de opbouw van gewassen te veranderen, zodat deze optimaal passen bij de milieuomstandigheden.

Op massaspectrometrie gebaseerde proteomics

Wij ontwikkelen op massaspectrometrie gebaseerde proteomicsmethoden en passen deze toe om de eiwit- en celcommunicatienetwerken te duiden die bijvoorbeeld betrekking hebben op stamceldifferentiatie of hartfalen, met als doel het positief beïnvloeden van deze processen.

Om ziekteprocessen beter te begrijpen, verrichten we ook analyses op atoomniveau; we bepalen de structuur van eiwitten in relatie tot het stollen van bloed om dit sterk gereguleerde netwerk op intelligente wijze te kunnen manipuleren.

