



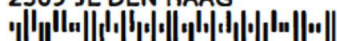
Centrale Commissie Dierproeven

> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

TNO

Postbus 96800

2509 JE DEN HAAG



**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401

2500 EK Den Haag

centralecommissiedierproeven.nl

0900 28 000 28 (10 ct/min)

info@zbo-ccd.nl

Onze referentie

Aanvraagnummer

AVD5010020172064

Bijlagen

1

Datum 18 juli 2017

Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED],

Op 9 juni 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Prevention and treatment of metabolic disorders." met aanvraagnummer AVD5010020172064. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a van de Wet op de Dierproeven (hierna: de wet). Hierbij gelden de voorwaarden zoals genoemd in de vergunning.

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

U kunt met uw project "Prevention and treatment of metabolic disorders." starten. De vergunning wordt afgegeven van 1 januari 2018 tot en met 31 december 2022. Deze termijn is anders dan in uw aanvraag, omdat een vergunning een looptijd van maximaal 5 jaar kan hebben.

Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie DEC-TNO gevoegd. Dit advies is opgesteld op 6 juni 2017. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, lid 3 van de wet.

Wij kunnen ons vinden in de inhoud van het advies van de Dierexperimentencommissie. Dit advies van de commissie nemen wij over,

inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering. Er worden aanvullende algemene voorwaarde(n) gesteld. Het DEC-advies en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving zijn de grondslag van dit besluit.

Datum:
18 juli 2017
Aanvraagnummer:
AVD5010020172064

Bezwaar

Als u het niet eens bent met deze beslissing, kunt u binnen zes weken na verzending van deze brief schriftelijk een bezwaarschrift indienen. Een bezwaarschrift kunt u sturen naar Centrale Commissie Dierproeven, afdeling Juridische Zaken, postbus 20401, 2500 EK Den Haag.

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

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

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

Meer informatie

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

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:

Algemeen Secretaris

Bijlagen:

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



Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de Dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam: TNO
Adres: Postbus 96800
Postcode en plaats: 2509 JE DEN HAAG
Deelnemersnummer: 50100

deze projectvergunning voor het tijdvak 1 januari 2018 tot en met 31 december 2022, voor het project "Prevention and treatment of metabolic disorders." met aanvraagnummer AVD5010020172064, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC-TNO. Er worden aanvullende algemene voorwaarde(n) gesteld.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is Onderzoeker.

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 9 juni 2017
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per digitale indiening op 9 juni 2017;
 - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen per digitale indiening op 9 juni 2017;
 - c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 6 juni 2017, ontvangen op 9 juni 2017.

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
3.4.4.1 Metabolic disorder(s) study				
	Muizen (Mus musculus) /	10.000	10% Matig 90% Licht	

Voorwaarden

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

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

In artikel 10, lid 1 sub a van de wet, wordt bepaald dat het verboden is een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is.

Aanvraagnummer:

AVD5010020172064

Nieuwe onderzoeken naar alternatieven kunnen tot gevolg hebben dat inzichten en/of omstandigheden van het aangevraagde project in de vergunningsperiode wijzigen, gedurende de looptijd van deze vergunning. Indien bovenstaande zich voordoet dient aanvrager dit in afstemming met de IvD te melden bij de CCD. De CCD kan in een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarde wijzigen of intrekken.



Aanvraagnummer:

AVD5010020172064

Weergave wet- en regelgeving

Dit project en wijzigingen

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

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

Verzorging

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

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

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

Pijnbestrijding en verdoving

In artikel 13 van de wet staat dat een dierproef onder algehele of plaatselijke verdoving wordt uitgevoerd tenzij dat niet mogelijk is, dan wel bij het verrichten van een dierproef worden pijnstillers toegediend of andere goede methoden gebruikt die de pijn, het lijden, de angst of de blijvende schade bij het dier tot een minimum beperken. Een dierproef die bij het dier gepaard gaat met zwaar letsel dat hevige pijn kan veroorzaken, wordt niet zonder verdoving uitgevoerd. Hierbij wordt afgewogen of het toedienen van verdoving voor het dier traumatischer is dan de dierproef zelf en het toedienen van verdoving onverenigbaar is met het doel van de dierproef. Bij een dier wordt geen stof toegediend waardoor het dier niet meer of slechts in verminderde mate in staat is pijn te tonen, wanneer het dier niet tegelijkertijd voldoende verdoving of pijnstilling krijgt toegediend, tenzij wetenschappelijk gemotiveerd. Dieren die pijn

Aanvraagnummer:
AVD5010020172064

kunnen lijden als de verdoving eenmaal is uitgewerkt, moeten preventief en postoperatief behandeld worden met pijnstillers of andere geschikte pijnbestrijdingsmethoden, mits die verenigbaar zijn met het doel van de dierproef. Zodra het doel van de dierproef is bereikt, moeten passende maatregelen worden genomen om het lijden van het dier tot een minimum te beperken.

Einde van een dierproef

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

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

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

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

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

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer :
2. Titel van het project : Prevention and treatment of metabolic disorders
3. Titel van de NTS : De preventie en behandeling van metabole ziekten

4. Type aanvraag:

- ☒ nieuwe aanvraag projectvergunning
- ☐ wijziging van vergunning met nummer :

5. Contactgegevens DEC

Naam DEC: DEC TNO

Telefoonnummer contactpersoon: [REDACTED]

E-mailadres contactpersoon: [REDACTED]

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

- ☒ ontvangen door DEC: 05-04-2017
- ☒ aanvraag compleet: 05-04-2017
- ☒ in vergadering besproken: 12-04-2017
- ☐ anderszins behandeld:
- ☒ termijnonderbreking: van 18-04-2017 tot 22-05-2017
- ☐ besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met max. 15 werkdagen:
- ☒ aanpassing aanvraag: 22-05-2017
- ☒ advies aan CCD: 06-06-2017

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

8. Eventueel horen van aanvrager

- Datum: n.v.t.
- Plaats: n.v.t.
- Aantal aanwezige DEC-leden: n.v.t.
- Aanwezige (namens) aanvrager: n.v.t.
- Gestelde vragen en verstrekte antwoorden: n.v.t.
- Het horen van de aanvrager heeft...: n.v.t.

9. Correspondentie met de aanvrager

- Datum vragen: 18-04-2017
- Datum antwoord: 22-05-2017
- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.
- Gestelde vragen en antwoorden:

1. Zowel in het hoofdgedeelte van het projectvoorstel als in de bijlage wordt naar ons idee onvoldoende helder waarom u de diverse ziektemodellen en aandoeningen als één geheel bespreekt en onder één doel schaaft. Wij denken dat het projectvoorstel aan duidelijkheid wint als u in 3.1 aangeeft waarom er nu diersmodellen nodig zijn

om te werken aan het voorkomen en behandelen van metabole problematiek. En kunt u in relatie daarmee ook expliciet aangeven waarom de diermodellen in het voorgestelde projectvoorstel als geheel afgewogen moeten worden?

Samenhang ziektemodellen & noodzaak van gebruik diermodellen: De verschillende metabole aandoeningen zijn geen aparte ziekten maar zijn gerelateerd: de metabole aandoeningen komen gezamenlijk voor en de aanwezigheid van 1 van deze metabole aandoeningen verhoogt de kans om ook 1 van de andere aandoeningen te krijgen. De aanwezigheid van meerdere aandoeningen tegelijkertijd leidt ook tot een hogere kans op de ontwikkeling van cardiovasculaire ziekten of Type 2 Diabetes dan bij aanwezigheid van slechts 1 van de aandoeningen. Bovendien spelen gemeenschappelijke onderliggende pathways en mechanismes een rol.

Doordat deze samenhang intrinsiek aanwezig is, is het juist noodzakelijk om ook in het onderzoek hiernaar, niet alleen de afzonderlijke aandoeningen te bestuderen, maar de samenhang hier tussen zoveel mogelijk mee te nemen. Om nieuwe behandelingen te testen zijn op dit moment diermodellen nog vereist. Het is niet mogelijk (en zeer gevaarlijk) om nieuwe behandelingen gelijk in patiënten te testen. In vitro model systemen zijn behulpzaam om informatie over aandoeningen per orgaansysteem te onderzoeken maar leveren (nog) onvoldoende informatie over de complexe samenhang tussen verschillende metabool actieve organen. Daarom zijn diermodellen nodig om deze samenhang tussen de organen te bestuderen.

Om dit antwoord duidelijker in de aanvraag & bijlage te beschrijven is extra tekst toegevoegd onder 3.1 in de aanvraag en A van de bijlage (aangegeven in rood).

2. In 3.1, Background, schetst u de achtergrond van uw projectvoorstel wat betreft de humane kant, maar niet de achtergrond van de stap naar het diermodel. Kunt u hier de informatie uit figuur 3.1 direct relateren aan de diermodellen die u gaat gebruiken? U kunt hier of in de bijlage ook met een figuur helder maken hoe de dieren (incl. genetische achtergrond), de interventie (voedsel of farmaca) en de uitleesparameters maken dat ook de diermodellen allemaal volgens een vergelijkbaar stramien gecreëerd worden. Hier kunt u ook aan refereren in de strategie van 3.4.3.

Stap naar diermodel & figuur diermodellen: De noodzaak van de stap naar diermodellen is nu nav het antwoord op vraag 1 al toegevoegd onder 3.1 in de aanvraag. Daarnaast is een tabel toegevoegd bij 3.4.3 met meer informatie over de verschillende diermodellen volgens de verschillende metabole aandoeningen gerelateerd aan figuur 3.1.

3. Wij missen in het voorstel voor een deel de strategie: welke stappen zet u om keuzes te maken tussen studies, modellen, interventies en metingen? Op welke mechanismen ligt de focus en waarom, of hoe wordt die focus in de loop van het project bepaald?

Strategie voor wat betreft studies, modellen, interventies en metingen: Alle studies, diermodellen, interventies en metingen die momenteel worden gedaan zijn beschreven in de huidige aanvraag. De keuzes hier tussen zullen voor de komende 5 jaar afhangen van de ontwikkelingen in het onderzoeksveld en de focus van bedrijven die nieuwe therapieën (compounds/nutrities) ontwikkelen. De verwachting voor de komende 5 jaar is op dit moment dat de focus voor een aanzienlijk deel op NASH studies komt te liggen. Ook hyperlipidemie en atherosclerose zal een blijvend aandeel hebben. Met de nieuwe cardiovasculaire therapieën die momenteel in ontwikkeling zijn is het mogelijk om in combinatie therapie een verdere verlaging van de hyperlipidemie te krijgen waardoor ook een mogelijke regressie van atherosclerotische plaques in zicht komt (i.p.v. alleen verder progressie voorkomen). Een verder gaande verschuiving naar combinatie therapieën en regressie studies is dus te verwachten. Daarnaast is de verwachting dat er ook meer aandacht komt voor diabetische atherosclerose. Voor wat betreft nephropathy verwachten we de komende jaren minder studies: het blijkt erg lastig te zijn om een translationeel model te verkrijgen met een vergelijkbare pathologie als in de mens. Om die reden staat het aanbieden van deze diermodellen momenteel ter discussie. Retinopathy is binnen onze groep een relatief nieuw onderzoeksveld waarbij we nog in een wat exploratieve fase zitten. Bij gunstige resultaten (ontwikkeling van een translationeel model) verwachten we dat dit een groei gebied is. Daarnaast valt op dat de cross-talk tussen organen (darm, vet, spier, brein & lever) en het onderzoek naar biomarkers een groeiend onderzoeksveld is, waar we naar verwachting ook de komende jaren meer aandacht aan zullen besteden.

Bovenstaande informatie is nu toegevoegd in de hoofdanvraag onder 3.4.1.

4. In 3.2 noemt u de mogelijkheid: "An improvement of the model could be via adaptations of the diets used to induce the disease or by genetic interventions, for instance via cross-breeding of different transgenic mice, resulting in a novel animal model with a desired phenotype." Valt dit naar uw idee binnen deze projectaanvraag, en zo ja, hoe garandeert u dat dit geen extra ongerief oplevert? Anderzijds noemt u in de bijlage onder B, Animals, alle te gebruiken diermodellen bij naam. Ons is daardoor niet duidelijk of we het creëren van nieuwe genetische achtergronden moeten incalculeren.

Cross-breeding van nieuwe muizen: Op dit moment werken wij met ApoE*3Leiden en ApoE*3Leiden.CETP muizen die alleen heterozygoot gefokt kunnen worden. Dit heeft te maken met de insertie van het E3Leiden transgen op een positie waardoor de homozygoten niet worden geboren. Om de fok efficiënter te maken en overschot muizen met een verkeerd genotype te voorkomen, is inmiddels een nieuwe ApoE*3Leiden muizen gemaakt die wel homozygoot fokbaar is. Op dit moment lopen de 1^e validatie studies (lipid-, athero- en NASH studies) om de respons op dieet en therapieën te testen. Deze resultaten zijn veelbelovend en we verwachten op dit moment dat wij de heterozygote fok in de toekomst kunnen vervangen door een homozygote fok.

Met een homozygote muis komt ook de mogelijkheid tot cross-breeden met andere muizen weer in zicht. Hierbij valt in 1^e instantie te denken aan de GK+/- muis, een diabetische muis die een verlaagde expressie van het glucokinase enzym laat zien. In samenwerking met een buitenlandse partner hebben wij al experimenten gedaan met E3L.GK+/- muizen (nu nog met een zeer inefficiënte dubbelheterozygote fok) waaruit bleek dat bij deze muizen het diabetische fenotype van de GK+/- muis wordt gecombineerd met de dyslipidemie van de E3L muis. Bij het cross-breeden voor nieuwe muismodellen zoals nu genoemd in de aanvraag dachten wij in 1^e instantie aan de E3L.GK+/- muis (maar dan gefokt met de nieuwe homozygote E3L muis). Mogelijk dat echter ook andere cross-breeds dan interessant worden. *Wij hebben nu in de aanvraag de E3L.GK+/- expliciet genoemd bij 3.2. Van deze muis weten we al dat deze muis geen ongerief heeft vanwege het ziektemodel. Voor andere cross-breedings stellen we voor dat we nieuwe cross-breeds zullen melden, en indien onverhoopt sprake blijkt te zijn van constitutioneel ongerief, wij dit middels een wijziging op de projectaanvraag ethisch zullen laten toetsen.*

5. Eveneens in 3.2 zouden we meer willen lezen over de haalbaarheid, namelijk in hoeverre uw onderzoeksgroep al succesvol is geweest in het onderzoeksveld. Wat maakt dat deze groep geschikt is om dit project uit te voeren?

Haalbaarheid binnen onze onderzoeksgroep: Zoals beschreven onder 3.2 heeft onze onderzoeksgroep een ruime ervaring in dit onderzoeksveld. Dat komt tot uiting in de vele publicaties op dit gebied. Er zijn zeer veel verschillende klassen van compounds of nutties waar wij onderzoek naar hebben gedaan. Enkele belangrijke klassen hiervan zijn nu toegevoegd als voorbeeld. Echter deze voorbeelden omvatten bij lange na niet al onze publicaties, laat staan al onze uitgevoerde studies. Dit gezamenlijk met ons uitgebreide netwerk met academische groepen, de farmaceutische industrie, voedingsbedrijven, biotech bedrijven, medische centra, patiëntenorganisaties en overheden, maakt onze groep uitermate geschikt om dit project uit te voeren. *Enkele voorbeelden zijn nu toegevoegd bij 3.2.*

6. Het ongerief inherent aan de ziektemodellen is niet eenduidig omschreven. In I beschrijft u dat bij een aantal metabole ziektebeelden in de dieren geen ongerief komt kijken, maar dat bij diabetes en nefropatie wel polyuria voorkomt, terwijl in de NTS staat dat de dieren gericht ongerief ondervinden van het metabole ziektebeeld zelf. Kunt u per ziektebeeld heel specifiek aangeven wat u verwacht, en dit consequent doorvoeren in de gehele aanvraag? En daarmee dit ongerief ook meenemen in de classificatie van het ongerief in K?

Ongerief ziektemodellen niet eenduidig: Voor alle ziektemodellen geldt dat het ongerief als gevolg van de ontwikkeling van de ziekte **niet** tot ongerief leidt. **Uitzondering** hierop zijn de langdurige diabetes of nephropathy studies met db/db of KKA^y muizen. Alleen bij langdurige proeven met deze modellen kan ernstige diabetes optreden (met o.a. polyuria) wat dan gering tot matig ongerief tot gevolg heeft.

In de NTS stond dit niet duidelijk omschreven en is dit aangepast onder 3.4. (met track-changes). Aangezien de handelingen wel tot wat ongerief leiden, is het totale ongerief van de dierproeven bij 3.5 ingedeeld als 90% gering en 10% matig. De tekst in de appendix onder I klopte wel en is niet aangepast, wel is bij K een toevoeging aan de tabel gedaan. De langdurige modellen waarbij wel ongerief kan plaats vinden als gevolg van de ziekte inductie zijn nu toegevoegd in de tabel.

7. Wij vragen ons af in hoeverre het ongerief bij de verschillende interventies, zoals beschreven in de bijlage onder K, voor alle ziektemodellen gelijk is. Het zou inzicht bieden als u in de figuur, zoals gesuggereerd in vraag 2, ook het (mogelijke) ongerief opneemt.

Ongerief interventies & ziektemodellen: Zoals hierboven ook beschreven leiden de verschillende ziektemodellen in het algemeen en in de overgrote meerderheid van onze studies niet tot ongerief. Met als enige uitzondering de langdurige experimenten met db/db of KKA^y muizen, waarbij ernstige diabetes kan ontstaan met gering-matig ongerief. Het ongerief van de handelingen zoals beschreven in de appendix in de tabel onder K is hetzelfde voor de verschillende modellen. Alleen het model zelf kan dus extra ongerief opleveren bij langdurige proeven met db/db of KKA^y muizen. *In de toegevoegde tabel onder 3.4.3 van de hoofdvraag is dit als opmerking toegevoegd bij de betreffende modellen.*

Overig: Bij de appendix stond onder A bij atherosclerose studies de bloeddruk metingen niet vermeld, dit is nog toegevoegd.

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

- Aard expertise: n.v.t.
- Deskundigheid expert: n.v.t.
- Datum verzoek: n.v.t.
- Strekking van het verzoek: n.v.t.
- Datum expert advies: n.v.t.
- Advies expert: n.v.t.

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Het project is vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet).
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag.
3. De DEC is competent om hierover te adviseren.
4. Er zijn geen DEC-leden betrokken bij het betreffende project.

C. Beoordeling (inhoud):

1. De aanvraag is toetsbaar en heeft voldoende samenhang. Het gaat om experimenten rond metabole aandoeningen, met een duidelijke strategie en opzet. De samenhang in het voorstel is sterk gebaseerd op de samenhang van metabole aandoeningen, zoals is toegelicht in het antwoord op vraag 1 van de DEC aan de onderzoekers (zie hierboven). Door de strategie die is beschreven in 3.4.1 is de DEC ervan overtuigd dat de experimenten ingebed zijn in een passende reeks van andere projecten en experimenten. Met de beantwoording van vraag 2 van de DEC (hierboven) maakt de aanvrager duidelijk verantwoorde keuzes te kunnen en te zullen maken wat betreft de focus binnen het project. Hoewel studies binnen deze projectaanvraag lijken te verschillen is juist dit onderdeel bediscussieerd door de DEC. De metabole ziekten zijn geen geïsoleerde verschijnselen. Patiënten ontwikkelen de pathologieën simultaan in meer of mindere mate in de verschillende stadia (figuur 1). De verschillende verschijningsvormen zijn ook nog eens van invloed op elkaar. Daarmee is de DEC ervan overtuigd dat afhankelijk van de vraagstelling verschillende combinaties bestudeerd dienen te worden. Wij hebben uitgebreid gesproken of de manier van presenteren toetsbaar is in deze vorm. Wij zijn tot de conclusie gekomen dat juist het samenbrengen van de verschillende pathologieën recht doet aan de daadwerkelijke complexiteit van metabole ziekten in de mens, juist omdat het een multifactorieel probleem is dat verschillende uittingsvormen kent en waarbij het modelleren in een dier maatwerk en flexibiliteit in het gehele spectrum vereist.
2. Voor zover de DEC bekend, is er geen mogelijk tegenstrijdige wetgeving die het uitvoeren van de dierexperimenten in de weg zou kunnen staan.
3. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) sluit(en) aan bij de hoofddoelstelling(en). Er is zowel sprake van fundamenteel als translationeel/toegepast onderzoek. Het eerste type experimenten draagt bij aan kennis rond metabole aandoeningen, het tweede type betreft het testen van therapieën voor metabole aandoeningen, gericht op translatie naar de mens.

Belangen en waarden

4. Het directe doel van het project is het verkrijgen van inzicht in de onderliggende mechanismen van die metabole aandoeningen stimuleren of juist afremmen, en daarnaast meer weten over de effectiviteit van therapieën. Het uiteindelijke doel van het project is om hiermee bij te dragen aan de preventie en behandeling van metabole aandoeningen. De aanvrager heeft voldoende duidelijk gemaakt dat met het project daadwerkelijk een substantiële bijdrage aan dit

uiteindelijke doel kan worden gedaan, en dus dat er in voldoende mate een relatie is tussen het directe doel en het uiteindelijke doel.

5. De belangrijkste belanghebbenden in dit onderzoeksproject zijn: patiënten van metabole aandoeningen en de muizen die als proefdier gebruikt worden. Daarnaast hebben opdrachtgevers belang bij informatie over hun product. Ook de uitvoerende organisatie en de medewerkers die aan het onderzoek werken hebben een belang. Voor de patiënten zijn in het geding de waarden: leven, gezondheid, welzijn, activiteiten kunnen ontplooiën. Voor de proefdieren zijn in het geding de waarden: leven, gezondheid, welzijn en natuurlijk gedrag kunnen vertonen. Voor de opdrachtgevers en de uitvoerende organisatie gaat het voornamelijk om een economisch belang. Voor de betrokken medewerkers van TNO gaat het om hun professionele ontwikkeling.
6. De DEC ziet geen aanleiding om de in de aanvraag beschreven effecten op het milieu in twijfel te trekken.

Proefopzet en haalbaarheid

7. De kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven zijn voldoende gewaarborgd en dragen eraan bij dat de doelstellingen behaald kunnen worden, dat aan de 3V-beginselen voldaan kan worden en dat voorkomen kan worden dat mens, dier en milieu negatieve effecten ondervinden als gevolg van de dierproeven. De aanvrager vermeldt in het antwoord op vraag 5 de benodigde deskundigheid en ervaring van de onderzoeksgroep. Op grond van deze beschrijving en de publicaties ziet de DEC geen reden om te twijfelen aan de haalbaarheid zoals die is omschreven door de onderzoekers. Dit geldt, door de genoemde ervaring, ook voor de toepassing van de 3 V's. Daarnaast benadrukt de DEC dat een deel van dit werk ingegeven wordt door de mogelijkheid om een diermodel meer te laten lijken op de humane situatie. Afhankelijk van resultaten kan er een verlegging van focus komen binnen dit zeer specifieke veld. Dit hebben de onderzoekers helder beschreven in het antwoord op vraag 3.
8. Het project is goed opgezet, de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters sluiten logisch en helder aan bij de aangegeven doelstellingen en de gekozen strategie en experimentele aanpak kan leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. De onderzoekers beschrijven een uiteindelijk doel van deze hele onderzoekslijn, maar specificeren ook het doel voor de komende 5 jaar: een beter begrip van de mechanismen die ten grondslag liggen aan metabole ziekten, om bij te dragen aan het voorkomen en/of het behandelen van de ziekteontwikkeling. Daarvoor beschrijven de onderzoekers studies waarvan de uitkomsten zullen bijdragen aan dit doel, namelijk effectiviteitsstudies en studies ten behoeve van de verbetering van diermodellen of het verkrijgen van meer informatie uit de bestaande diermodellen. De DEC denkt dat het reëel is dat de voorgestelde opzet bij zal dragen aan kennis van, preventie van, en behandeling van metabole aandoeningen, juist ook omdat de onderzoekers op verschillende plekken specifiek het gebruik van humaan materiaal en data in

deze zelfde context beschrijven. Dit getuigt van een constante zoektocht naar transleerbaarheid van de modellen.

Welzijn dieren

9. Er is geen sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren:
- ☐ Bedreigde diersoort(en) (10e lid 4)
 - ☐ Niet-menselijke primaten (10e)
 - ☐ Dieren in/uit het wild (10f)
 - ☐ Niet gefokt voor dierproeven (11, bijlage I EU richtlijn)
 - ☐ Zwerfdieren (10h)
 - ☐ Hergebruik (1e lid 2)
 - ☐ Locatie: buiten instelling vergunninghouder (10g)
 - ☐ Geen toepassing verdoving/pijnbestrijding (13)
 - ☐ Dodingsmethode niet volgens bijlage IV EU richtlijn (13c lid 3)
10. De dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van de EU-richtlijn.
11. Het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. Het is ingeschat als maximaal matig. Enige onduidelijkheid hierover is opgehelderd in de antwoorden op de vragen 6 en 7 (zie hierboven). De DEC begrijpt nu dat de meeste diermodellen geen inherent ongerief met zich meebrengen, maar dat de combinatie van handelingen zoals specifiek aangegeven in onderdeel K van de bijlage tot maximaal matig ongerief kan leiden. Met de specifiek beschreven uitkomstparameters in combinatie met de uitgebreid beschreven handelingen die daarvoor nodig zijn, komt ook de DEC tot de conclusie dat deze studies cumulatief niet meer dan matig ongerief zullen berokkenen aan de dieren. De DEC staat ook achter het gebruik van de 2 diermodellen die wel inherent ongerief met zich meebrengen, omdat deze diermodellen, zoals aangegeven in tabel 1 (onderdeel 3.4.3 van het projectvoorstel) noodzakelijk zijn om onderzoeksvragen in het kader van één van de uitkomstmaten van metabole ziekten, namelijk in het kader van type 2 diabetes, te beantwoorden. De DEC kan zich vinden in de verwachte percentages van dieren die dit ongerief zullen ervaren zoals omschreven in de NTS, maar ziet dit vooral als een inschatting, omdat de strategie zodanig is opgezet dat de focus binnen deze aanvraag kan wijzigen, doordat het werk afhankelijk is van samenwerking met of opdrachten van externe partners. Omdat het de DEC in eerste instantie niet duidelijk was of er ook sprake kon zijn van nieuwe genetisch gemodificeerde muizentypen, met mogelijk extra ongerief, is daarover een vraag gesteld aan de aanvrager (vraag 4 hierboven). Een aanpassing in de aanvraag sluit uit dat binnen dit project andere genetisch gewijzigde lijnen zullen worden gebruikt of gefokt met ongerief (3.2 van het projectvoorstel).

12. De integriteit van de dieren wordt aangetast in die zin dat ze als proefdier worden gebruikt en worden gedood. Er is geen andere aantasting van de integriteit van het dier.
13. De humane eindpunten zijn in de bijlage goed gedefinieerd en het percentage dieren dat naar verwachting een humaan eindpunt bereikt is goed ingeschat. Het gaat om een laag percentage (<1%) dat passend is bij het houden van gezonde proefdieren. De criteria zijn duidelijk en passend, en de monitoring is adequaat ingericht.

3V's

14. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn voor het bestuderen van gelijktijdige verstoring in meerdere organen door metabole aandoeningen en voor het bestuderen van het mechanisme achter effecten van nieuwe medicijnen op dergelijke complexe processen. De aanvrager heeft aan de DEC duidelijk gemaakt in 3.4.1 dat het gebruiken van diermodellen vooraf wordt gegaan door *in vitro* studies, literatuur, humane studies en/of studies op humaan materiaal. In onderdeel D van de bijlage wordt hier uitgebreid op ingegaan.
15. Het aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat op grond van literatuur en statistiek. Er is een heldere strategie om ervoor te zorgen dat tijdens het project met zo min mogelijk dieren wordt gewerkt waarmee een betrouwbaar resultaat kan worden verkregen, door deze bronnen per experiment zorgvuldig in te zetten en studies te combineren. De DEC TNO stelt op grond van ervaring met het bediscussiëren van DEC-aanvragen dat het combineren van experimenten om zo efficiënt om te gaan met dieren een intentie is die steeds hoog op de agenda staat. De aantallen dieren per studie zijn realistisch ingeschat, en door *low responders* aan het begin van de studie te excluderen worden de data minder gevarieerd en zijn er uiteindelijk minder dieren nodig om de gehele studie te doorlopen. Dit is een strategie die ook bij verfijning zou passen. Daarnaast geven de onderzoekers aan zoveel mogelijk te zoeken naar kwantitatieve meetmethoden waarbij de gevoeligere parametrische testen gebruikt kunnen worden. Ten slotte wordt ook een strategie beschreven waarbij dieren al vroeg op een hoog-vetdieet worden gezet en ook al in een vroeg stadium bloedmonsters afgeven. Hierdoor zal het indelen van dieren naar de verschillende studies efficiënt kunnen gebeuren, zonder dat de dieren te oud zijn geworden om nog te gebruiken. Het nemen van bloedmonsters van deze dieren is ook onderdeel van het uiteindelijke experiment.
16. Het project is in overeenstemming met de vereiste van verfijning van dierproeven en het project is zodanig opgezet dat de dierproeven met zo min mogelijk stress en ongerief gepaard gaan. Een voorbeeld daarvan zijn de niet-invasieve meet technieken die de onderzoekers beschrijven. Daarnaast getuigt tabel 1 van inzicht in de te gebruiken modellen, waardoor wordt gegarandeerd dat het passende diermodel gekozen wordt bij de vraagstelling.
17. Er is geen sprake van wettelijk vereist onderzoek.

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

18. Dieren van beide geslachten zullen globaal in gelijke mate worden ingezet. Bij enkele optionele experimenten (NASH) staat beschreven hoe er aandacht is aan de mogelijkheid om dit op een verantwoorde wijze te gaan doen, terwijl vooralsnog mannelijke muizen worden ingezet. De DEC is er van overtuigd dat de aanvrager in voldoende mate wetenschappelijk heeft onderbouwd dat het, om de doelstellingen te bereiken, noodzakelijk is om eventueel enkele proeven met alleen mannelijke dieren uit te voeren (zie bijlage, 2B.)
19. De dieren worden in het kader van het project gedood omdat het noodzakelijk is voor de te behalen doelen om weefsels van het dode dier te bestuderen. De dieren worden volgens een, bijlage IV van de EU richtlijn, passende methode gedood.
20. Omdat in het projectvoorstel specifieke typen muizen worden aangevraagd is de vraag over herplaatsing/hergebruik niet van toepassing.

NTS

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

D. Ethische afweging

1. De centrale morele vraag luidt: Rechtvaardigt het verkrijgen van inzicht in processen en therapieën bij metabole ziekten en het terminale, lichte en/of matige ongerief en de dood van 10.000 muizen?
2. De waarden die in het geding zijn voor de patiënten en de dieren zijn groot. Metabole ziekten kunnen veel problemen geven op het gebied van welzijn en functioneren, tot en met de dood als gevolg. Bij de experimenten komt licht (90% van de dieren) of matig (10% van de dieren) ongerief kijken voor maximaal 10.000 dieren.
3. De DEC is overtuigd van het belang van het behalen van de doelstellingen: meer weten over onderliggende mechanismen van metabole aandoeningen en over de effectiviteit van therapieën. Doordat de oorzaak van het ontwikkelen van metabole ziekten multifactorieel is (levensstijl, aanleg en opvoeding spelen een rol in de pathologie), is fundamenteel en translationeel onderzoek nodig om inzicht te krijgen in het ziekteverloop en in mogelijke passende behandelstrategieën. Het feit dat deze aandoeningen afhankelijk zijn van veel factoren, maakt dieronderzoek een essentiële stap in iedere fase van het onderzoek naar deze ziekten. De DEC TNO is van mening dat het verkrijgen van meer inzicht in metabole ziekten

volgens de doelstelling, het gebruik van de genoemde proefdieren, met daarbij meestal licht, maar ook in 10% van de dieren matig ongerief, rechtvaardigt.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

☒ De DEC adviseert de vergunning te verlenen.

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

☐ De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:

2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

3. Er zijn geen knelpunten/dilemma's naar voren gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies, behalve de vraagstukken die zijn benoemd in de vragen aan de aanvrager. Deze zijn wat betreft de DEC naar tevredenheid beantwoord.

