

Geachte CCD,

Graag willen wij reageren op een door u gestelde voorwaarde behorende bij beschikking 2207, aanvraag nummer AVD 5010020172207.

In deze beschikking is als voorwaarde gesteld dat er naar wordt gestreefd om het fokoverschot te verminderen en indien mogelijk evenredige aantallen mannen en vrouwen te gebruiken. Dit is als volgt geformuleerd:

“Over de hele aanvraag worden mannelijke en vrouwelijke dieren in evenredige aantallen gebruikt. Zo doende wordt voorkomen dat surplusdieren in voorraad moeten worden gedood. De aanvrager mag de uitkomsten van de eerste onderzoeken waarbij beide geslachten gebruikt worden rapporteren aan de CCD. De uitkomst van deze eerste onderzoeken kan voor de CCD aanleiding geven om bovenstaande voorwaarde van gelijk gebruik van beide geslachten, bij deze projectvergunning te wijzigen of in te trekken.”

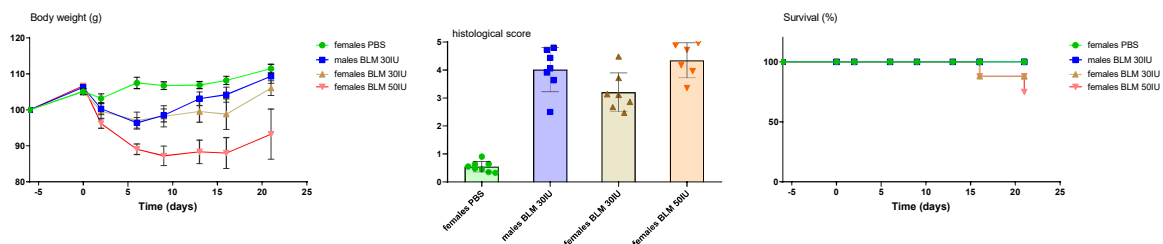
Er is in de aanvraag aangegeven dat het geslacht afhankelijk is van het type proef en dat in sommige gevallen beide geslachten gebruikt kunnen worden. Er wordt gestreefd naar evenredig gebruik over de gehele vergunning. Om dit te monitoren is er in het eerste jaar dat er onder deze vergunning is gewerkt bijgehouden wat de ratio man/vrouw is geweest in de ingezette proeven.

Hierbij is gebleken dat ongeveer 75% van de gebruikte dieren man is, en ongeveer 25% vrouw (van de bijna 410 dieren gebruikt in studies).

Evenredigheid is dus in het eerste jaar niet behaald en dat willen we toelichten per model.

Long fibrose model:

In het longfibrose model wordt gebruik gemaakt van mannelijke dieren. Uit gepubliceerde literatuur (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21743030>) is bekend dat mannelijke muizen meer longfibrose ontwikkelen dan vrouwtjes. Vanuit onze uitgebreide contacten binnen bedrijven en academische centra weten we dat om deze reden op de meeste plaatsen met mannetjes wordt gewerkt. Op grond van deze informatie hebben wij er bij het opzetten van dit model er ook voor gekozen om mannetjes te gebruiken en hebben daarmee de afgelopen acht jaar zeer veel ervaring opgebouwd. Uit een bij TNO uitgevoerde pilot bleek inderdaad dat bij een gelijke hoeveelheid (30 IU) bleomycine tot meer fibrose (zie figuur midden; histological score) in mannetjes dan in vrouwtjes voerde. Door het verhogen van de hoeveelheid bleomycine naar 50 IU kon ook in vrouwtjes meer fibrose geïnduceerd worden, maar wel ten koste van de gezondheid van de vrouwtjes. Dit uitte zich in een afname van overleving (zie figuur rechts) en een sterkere afname van lichaamsgewicht na toediening van bleomycine op dag 0 (zie figuur links).



Op grond van deze data en op grond van de uitgebreide validatiedata die er voor het mannetjes model aanwezig is, is er nu voor gekozen om verder met mannetjes te werken.

Nierfibrose model:

Hiervoor wordt gebruik gemaakt van mannelijke muizen. Het is bekend uit de literatuur dat mannen gemakkelijker nierschade ontwikkelen dan vrouwen en daardoor geschikter zijn voor dit type proef.

Bijgevoegd is een paper waarin dit wordt onderbouwd. Hierin is de inductie van nierfibrose in C57Bl6 muizen door middel van UUO in zowel mannen en vrouwen onderzocht en wordt aangetoond dat met name de toename in fibrose (gemeten als hoeveelheidcollageen) in mannen veel groter is dan bij vrouwen. Omdat dit onze belangrijkste uitleesparameter is heeft het onze voorkeur om voor dit type experiment gebruik te maken van mannelijke dieren.

<https://www.karger.com/Article/Abstract/334598>

Huidfibrose model:

In het huidfibrose model wordt gebruik gemaakt van vrouwelijke dieren. In de aanvraag is aangegeven dat we ook zouden uittesten of dit in mannelijke dieren zou kunnen worden gedaan. Omdat de ratio man/vrouw momenteel ongeveer 75/25% is, is het onlogisch om ook dit model nog in mannelijke dieren te gaan valideren.

Leverfibrose model:

In het leverfibrose model wordt gebruik gemaakt van mannelijke dieren. Reden hiervoor is dat er is aangetoond dat oestrogenen een remmend effect hebben op het ontstaan van leverfibrose en dat het moeilijker is om dit in vrouwelijke dieren te induceren. Referentie:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4656580>

Conclusie:

Hoewel er naar gestreefd is om evenredig mannen en vrouwen in te zetten, zien we in de praktijk dat de ratio man/vrouw 75/25 is geweest in het eerste jaar dat onder deze vergunning is gewerkt. Dit is afhankelijk van het type studies en dit kan per jaar variëren. Als er bijvoorbeeld ineens een nieuwe teststof voor huidfibrose beschikbaar komt zal het aantal proeven hiervoor toenemen en zullen er dus relatief meer vrouwtjes worden gebruikt. We kunnen echter deze trends niet voorspellen en voorzien dat evenredig gebruik van mannen en vrouwen over de gehele looptijd van de vergunning op dit moment niet haalbaar lijkt.