



Format Projectvoorstel dierproeven

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

1 Algemene gegevens

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

2 Categorie van het project

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

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

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

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

TNO voert dierproeven uit in het kader van onderzoek naar (preventieve en curatieve) gezondheidsinterventies, waarbij 'metabole gezondheid' het belangrijkste aandachtsgebied is. Daarnaast worden dierproeven uitgevoerd om beter inzicht te krijgen in processen die optreden bij vergiftigingen om daarmee effectieve methoden voor ingrijpen te ontwikkelen. Bij beide onderzoekslijnen staat de transleerbaarheid van dier naar mens centraal.

TNO heeft sinds vele jaren een zeer actief beleid op het gebied van het Verfijnen, Verminderen en Vervangen (3V's) van dierproeven (<https://www.tno.nl/nl/over-tno/tno-en-maatschappij/dierproevenbeleid/>). Dit beleid bevat een aantal onderdelen, waaronder het trainen van technische bekwaamheden door medewerkers die met proefdieren werken. Dit sluit direct aan bij het TNO beleid op het gebied van 'Human Resources', waarbij duurzame ontwikkeling van medewerkers centraal staat.

Vanuit de 3V gedachte heeft TNO de ambitie continue optimale kwaliteit te kunnen leveren in onze dierexperimenten en *state of the art* technieken te kunnen inzetten. Hiervoor is het van groot belang dat onze medewerkers op de hoogte zijn van alle vernieuwingen op dit gebied en deze mede helpen ontwikkelen. Dit betreft zowel kennis van non-animal alternatieven (*in vitro* / *ex vivo*, computational en vroeg klinisch onderzoek) als van het excellent uitvoeren van experimentele handelingen met proefdieren en de vernieuwingen die daar plaatsvinden (zoals imaging technieken, anesthesie of afnametechnieken).

3.2 Doel

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

- In het geval het project gericht is op één of meer onderzoeksdoelen: op welke vra(a)g(en) dient dit project antwoord(en) te verschaffen?
- In geval het een ander dan een onderzoeksdoel betreft: in welke concrete behoefte voorziet dit project?

Het doel is om vanuit 3V gedachte/dierproevenbeleid en klantgerichtheid optimale kwaliteit te bieden in onze dierexperimenten en *state of the art* technieken te kunnen leveren

Om dit te bereiken zijn verschillende subdoelen gedefinieerd

1. **Borging van vaardigheden van personeel.** Dit omvat: opzet en training van nieuwe biotechnieken, training van bestaande technieken aan nieuwe medewerkers, bijhouden van vaardigheden van personeel.
2. **Verzamelen van weefsels tbv borging van de kwaliteit van technische apparatuur.** Dit omvat: Het verzamelen van serum, plasma, cellen en/of weefsels bij knaagdieren ter validatie van diverse uitleesparameters bij diverse technische apparatuur.
3. **Uittesten van de inzetbaarheid van nieuwe technieken.** Dit omvat het uittesten van de inzetbaarheid van nieuwe technieken in gezonde surplus dieren.

Voor dit project wordt een looptijd van 5 jaar aangevraagd. Binnen deze looptijd zal de doelstelling voor een aantal personen bereikt worden. Omdat het echter een dynamische populatie van komende en gaande personen betreft en ook zittende medewerkers in kader van leven lang leren hun technieken of handelingen moeten onderhouden of leren zal na het verstrijken van de looptijd van dit project een herhaling of aanpassing van dit project worden aangevraagd.

Dit project heeft een hoge haalbaarheid. TNO heeft een uitgebreid track record. Onderzoekers zijn al tientallen jaren werkzaam binnen hun onderzoeksgebied. Verder werkt TNO samen met veel verschillende academische centra en commerciële bedrijven, om zo ervaringen en kennis uit te wisselen.

3.3 Belang

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

TNO draagt met haar biomedisch onderzoek bij aan het ontwikkelen van effectieve gezondheidsinterventies, met name op het gebied van 'metabole gezondheid' en het tegengaan van vergiftigingen.

Buiten het feit dat het wettelijk verplicht is dat proefdieronderzoek door bevoegde en bekwame personen wordt uitgevoerd wil TNO een leidende rol spelen in de vermindering en verfijning van proefdiergebruik. Dit kan behaald worden door zo'n hoog mogelijke kwaliteitseisen te stellen aan (proefdier)onderzoek, en tegelijkertijd actief beleid om alternatieven te ontwikkelen.

Het is voor TNO onacceptabel dat een dierproef zou moeten worden herhaald omdat de proef niet goed is uitgevoerd als gevolg van incompetentie van medewerkers of onjuist geijkte apparatuur. Bovendien kunnen slecht uitgevoerde dierproeven leiden tot onjuiste conclusies, waardoor bijvoorbeeld kandidaat medicijnen worden doorontwikkeld die uiteindelijk niet werkzaam blijken in patiënten of veelbelovende kandidaat geneesmiddelen niet worden doorontwikkeld.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

Het borgen van de kwaliteit wordt onderverdeeld in 3 subdoelen.

Borging van vaardigheden van personeel. Dit willen we bereiken door het aanleren van nieuwe technieken en het bijhouden van reeds aangeleerde technieken. Voor het oefenen van deze handelingen zal waar mogelijk gebruik gemaakt worden van surplus dieren. Het opleiden van (nieuwe) medewerkers zal gaan door, afhankelijk van de complexiteit van de aan te leren techniek, een of meer van onderstaande stappen te doorlopen:

1. Literatuur onderzoek en meekijken bij ervaren medewerkers
2. Training met alternatieven, indien mogelijk
3. Training *ex vivo* of *in vivo* onder terminale anesthesie
4. Training *in vivo*, waarbij narcose niet nodig is of waarbij de dieren bijkomen uit narcose

Trainingen worden gegeven door ervaren medewerkers en per op te leiden individu zal gekeken worden hoeveel training er nodig is.

Per jaar zal van elke medewerkers zijn/haar competenties en trainingsrecord worden bijgehouden en door de IvD en/of de opleider worden afgetekend.

Als het doel training of bijhouden van *in vitro/ex vivo* vaardigheden is, zal kritisch worden gekeken of dit niet tijdens een lopend experiment kan plaatsvinden, zodat er geen extra dieren gebruikt/besteld hoeven worden.

Verzamelen van weefsels. Dierproeven zijn niet altijd nodig om onderzoeksvragen te beantwoorden en soms kan er volstaan worden met een *in vitro/ex vivo* experiment met dierlijk weefsel (organen, cellen verkregen uit dierlijk weefsel, excreties, etc.). Welk type weefsel van welke diersoort nodig is, hangt af van de onderzoeksvraag. Vanuit onze expertise zullen we ten aller tijden meedenken of de beoogde methode zinvol is om de onderzoeksvraag te beantwoorden of dat er een betere strategie denkbaar is. Voor *in vitro/ex vivo* technieken die niet eerder uitgevoerd zijn, geldt dat deze eerst nog opgezet moeten worden, dan wel geïmplementeerd of gevalideerd. Ook dienen bestaande *in vitro/ex vivo* technieken gevalideerd te worden, of dienen er controles meegenomen te worden. Daarnaast kan het zijn dat nieuwe medewerkers getraind moeten worden of dat huidige medewerkers hun vaardigheden moeten bijhouden. Het aantal dieren wat speciaal besteld moet worden, zal zo veel mogelijk beperkt zijn, door de volgende beslisboom te gebruiken, waarbij altijd gekeken zal worden naar zo efficiënt mogelijk gebruik van het geëuthanaseerde dier:

1. Is er bruikbaar weefsel in de vriezer aanwezig? Ja> gebruiken. Nee> vraag 2
2. Zijn er surplus dieren uit lopende studies in de faciliteit beschikbaar? Ja> gebruiken. Nee> vraag 3

3. Zijn er op een andere wijze surplus dieren beschikbaar, bv via een andere vergunninghouder?
Ja> gebruiken, Nee> zie 4
4. Indien 1, 2 en 3 geen resultaat opleveren, onderbouwen in verkorte aanvraag voor IvD om dieren te bestellen.

Uit één dier zal zoveel mogelijk verschillend weefsel afgenomen worden, waar mogelijk zijn deze dieren eerder gebruikt als oefendier. Hierdoor zullen er minder dieren nodig zijn.

Uittesten van inzetbaarheid van nieuwe technische apparatuur. Mogelijk willen wij in de toekomst nieuwe *in vivo* read outs toepassen in onze studies om meer/betere informatie te krijgen. Deze apparatuur zal passen in de huidige portfolio en zal een meerwaarde moeten hebben op het gebied van de 3V's of zal de kwaliteit van de uitleesparameters moeten verbeteren. De dieren die onder deze aanvraag gebruikt worden zijn gezonde surplus dieren, die mogelijk alleen een ander dieet gevoerd krijgen (bijv. een hoog vet dieet). De dieren zullen geen ongerief ondervinden van dit dieet.

Alle studies worden uitgevoerd conform de richtlijnen van de "good practice code" (van Diehl *et al*, J Appl Toxicol. 2001 Jan-Feb;21(1):15-23.) en worden voor aanvang eerst door de IvD getoetst.

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

Dit project bevat een drietal appendices waarvan de inhoud gebaseerd is op de verschillende facetten waarvan we de kwaliteit willen waarborgen.

Training in muis, rat en cavia

TNO wil dierproeven van een zo hoog haalbare kwaliteit uitvoeren waardoor onze resultaten betrouwbaar zijn. Dit wordt bereikt door een goede proefopzet, optimale huisvesting en het doorlopend trainen van alle nieuwe en huidige medewerkers. Zo behalen en behouden de medewerkers hun expertise. Per individu wordt in samenspraak met de IvD een persoonlijk opleidingstraject bepaald. Dit traject is afhankelijk van de ervaring van de (nieuwe) medewerker en de vraag vanuit de opdrachtgevers. De trainingen van alle medewerkers wordt bijgehouden in daarvoor bestemde documenten, deze trainingen worden gegeven en afgetekend door ervaren medewerkers. Alle handelingen die getraind kunnen worden, worden per diersoort aangegeven. Er wordt getraind in diverse handelingen, zoals verzorging, diverse toedienings- en afname technieken, invasieve en niet-invasieve handelingen.

Verzamelen van weefsels

Binnen onze afdelingen is er regelmatig behoefte aan controle weefsel en oefen weefsel. Niet alleen de handelingen met de dieren worden getraind, ook diverse *in vitro* (chemische-analytische) technieken worden opgezet, gevalideerd en getraind. Hierdoor zijn de uitleesparameters van een hogere kwaliteit en betrouwbaarder. Tevens is er voor diverse uitleesparameters negatief controle materiaal nodig, bijvoorbeeld plasma om een ijklijn van een ELISA in te verdunnen. Ook is er weefsel nodig om nieuwe uitleesparameters op te sporen, en het uitlezen hiervan te optimaliseren. Voorbeelden hiervan zijn; detectie van eiwitten, opzetten van assays, detectie van metaboliëten, lipiden, microRNAs en andere fysiologisch relevante moleculen.

Uittesten van inzetbaarheid nieuwe technieken

TNO is binnen ons biomedisch metabool onderzoek altijd op zoek naar nieuwe (innovatieve) *in vivo* technieken om zo meer informatie uit hetzelfde proefdier te halen of door daardoor minder dieren te hoeven gebruiken. De dieren zullen met de nieuwste technieken mogelijk minder ongerief ondergaan. Voorbeelden van dit soort technieken zijn, Echo MRI, retinal imaging of de μ CT scanner. Er zal bij een mogelijk uit te testen techniek uitvoerig overleg plaats vinden met de IvD. Per uit te testen techniek zal gekeken worden wat de meerwaarde is, zowel wetenschappelijk als mbt de 3V's, en of het eventuele ongerief opweegt tegen de extra verkregen informatie. Het onderzoek zal bij gezonde dieren worden uitgevoerd; op het

moment dat een techniek verder moet worden getest in een behandeld ('ziek') dier zal de studie vallen onder een pilot van de daarvoor aangevraagde CCD vergunning.

3.4.3 Beschrijf en benoem de logische samenhang van deze verschillende onderdelen en de eventuele fasering in de uitvoering. Vermeld eventuele mijlpalen en keuzemomenten.

De samenhang tussen de verschillende appendices is dat TNO vanuit haar 3V dierproevenbeleid, innovatieontwikkeling en klantgerichtheid optimale kwaliteit wil bieden in onze dierexperimenten en state of the art technieken wil ontwikkelen en toepassen. De beoogde kwaliteit van het onderzoek wordt bereikt (nu en in de toekomst) door training en ontwikkeling van zowel medewerkers, technieken als apparatuur. In onze visie en in de praktijk zijn deze 3 aspecten nauw met elkaar verweven.

Om de dieren zo optimaal mogelijk in te zetten, worden deze waar mogelijk hergebruikt. Dieren die eerst gebruikt worden als oefendier worden waar mogelijk hergebruikt om weefsels van te verzamelen of om nieuwe apparatuur uit te testen. Waar mogelijk worden dieren waar nieuwe technieken mee zijn uitgetest ook gebruikt om weefsels van te verzamelen.

Per uit te testen techniek zal het ongerief en de extra verkregen informatie passen binnen een door de CCD vergund projectvoorstel.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	Handelingen oefenen aan muis, rat en cavia
2	Verzamelen van weefsels tbv borging van de kwaliteit van technische meetapparatuur
3	Uittesten van inzetbaarheid van nieuwe technieken
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	