

## **A. Algemene gegevens over de procedure**

1. Aanvraagnummer :
2. Titel van het project : Early life programming of metabolism to optimize growth and development in early life and reduce disease risk later in life.
3. Titel van de NTS : De kennis over ontstaan, preventie en behandeling van metabole ziekten in het vroege leven en gevolgen in het latere leven

### 4. Type aanvraag:

- nieuwe aanvraag projectvergunning
- wijziging van vergunning met nummer :

### 5. Contactgegevens DEC

Naam DEC : DEC TNO

Telefoonnummer contactpersoon: [REDACTED]

Emailadres contactpersoon: [REDACTED]

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

- ontvangen door DEC: 24-7-17
- aanvraag compleet:
- in vergadering besproken: 2-8-17
- anderszins behandeld:
- termijnonderbreking(en) van / tot : van 7-8-17 (vragen) tot 22-8-17 (antwoorden)
- besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met max. 15 werkdagen:
- aanpassing aanvraag: 22-8-17
- advies aan CCD: 6-9-2017

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

### 8. Eventueel horen van aanvrager: n.v.t.

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

### 9. Correspondentie met de aanvrager

- Datum vragen: 7-8-17
- Datum antwoord: 22-8-17
- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.
- Gestelde vragen en antwoorden:

## Vragen bij de scope, doel en strategie van het project

1. U beschrijft de problematiek en het onderzoek dat u wilt uitvoeren zeer uitgebreid. Tegelijk wordt het voor ons niet echt concreet. Kunt u wat preciezer aangeven wat u denkt te gaan onderzoeken, bijvoorbeeld bij 3.2, onder 'Type of studies'? Kunt u inzicht geven in de te verwachten onderzoeksstrategie voor de komende 5 jaar?

De problematiek en de context van het onderzoek is bewust zeer uitgebreid opgeschreven in 3.1. (motivation, background, context) omdat we niet mogen veronderstellen dat bekend is hoe complex het fysiologische samenspel van organen in werkelijkheid is. Bovendien is vaak niet bekend dat een gezonde stofwisseling de basis legt voor het goed functioneren van hart en brein/cognitie.

Daarnaast scheppen artikelen in kranten of (populair)wetenschappelijke tijdschriften vaak de indruk dat al veel bekend is over wat wel/niet gezond is in het vroege leven. Dat komt omdat opiniestukken worden verheven tot wetenschappelijke waarheid en omdat er alles wat onbekend is verhult wordt door wetenschappelijk kretologie zoals 'early-life imprinting' en 'epigenetic programming'. Makkelijk beschikbare informatie over gezond opgroeien via social media is dan vaak gebaseerd op 'circumstantial evidence' zonder enig experimenteel bewijs.

Het leek ons daarom belangrijk om uitgebreid en duidelijk te benoemen 1) dat 'early-life' mechanismes en moleculaire factoren grotendeels niet bekend zijn, 2) dat dergelijk onderzoek een intact organisme nodig heeft met goed functionerende organen, 3) dat stofwisselingsorganen aan elkaar gekoppeld zijn en via het bloed in direct contact staan met ons brein en daarom invloed hebben op o.a. cognitie.

We begrijpen dat de lezer na deze hoeveelheid achtergrond informatie en context in 3.1. een concreet doel zoekt. We hebben daarom 3.2. als volgt aangepast:

- 1) het primaire doel voor de komende 5 jaren wordt als eerste benoemt
- 2) vervolgens wordt beschreven hoe dit bij gaat dragen aan het lange-termijn doel (zie ook opmerking 2. van de DEC hieronder)
- 3) onder type of studies hebben we de twee hoofdtypes studies benoemt om concreter te maken wat precies gedaan wordt. Dit sluit aan bij de type studies die uitgewerkt worden in appendix 1 en 2.

De algemene onderzoeksstrategie hebben we aangepast zoals gewenst in opmerking 3. van de DEC.

De DEC vraagt daarnaast nog of er aan te geven is wat wij de komende 5 jaar verwachten. We verwachten vooral studies samen met voedingsbedrijven en in voedingsconsortia. Omdat de uiteindelijke doelgroep kinderen zijn is te verwachten dat een sterke nadruk op voedingsinterventies komt te liggen (zoals aangegeven in de aanvraag) omdat deze veilig zijn voor kinderen. Zulke interventies omvatten bijvoorbeeld macronutriënten (hoog-eiwit of langzame koolhydraten) en voedingssupplementen precies zoals in de aanvraag beschreven. Momenteel heeft de voedingsindustrie ook groot interesse aan 'milk-fat globular membrane', dat zijn uit melk gewonnen zeer kleine vetbolletjes met – na verwachting – gunstige vetcompositie en aan eiwit-hydrolysaten (kleine stukjes eiwit) die obesitas kunnen beïnvloeden (e.g. Schoemaker et al, PLoS ONE 2017). Dit soort interventies hebben ook effect op de metabole gezondheid van lever. Omdat nog niet bekend is welke opdrachten TNO in de komende 5 jaar precies gaat verwerven en wat de toekomstige ontwikkelingen in de (baby)voedingsmarkt zullen zijn, kunnen we op dit moment geen andere voorspellingen maken.

2. Bij 3.2 beschrijft u naar ons idee een extreem ambitieus doel voor de komende 5 jaar: "to optimize metabolic health... etc.". Verderop in dezelfde alinea beschrijft u naar ons idee een passender doel: "to gain better understanding of the factors that... etc." Wij nemen aan dat het in het eerste geval gaat om een lange-termijndoel waaraan u wilt *bijdragen*. Als dat juist is, wilt u dan de tekst aanpassen?

Het korte termijn doel is inderdaad “to gain better understanding of the factors that....” We hebben daarom deze paraaf na voren gehaald en vervolgens beschreven hoe dit *bijdraagt* (=contribute) aan het lange termijn doel. Zie ook boven opmerking 1 (concretiseren van wat het hoofddoel is). Daarnaast hebben wij het woord ‘optimize’ inderdaad ongelukkig gekozen. We bedoelden ‘verbeteren’ in de zin van ‘de stofwisseling in het vroege leven zo goed mogelijk instellen’, wat inderdaad het lange termijn doel is. ‘Optimize’ is nu vervangen door ‘improve’ omdat de verwachte verbeteringen in kleine stappen plaats zullen vinden. Bedankt voor deze zeer relevante opmerking mbt het korte en lange termijn doel.

3. In uw onderzoeksstrategie (3.4) missen wij de rol van de klant. Hoe bepaalt u wat u gaat onderzoeken en welke rol speelt de klantvraag daarin? Hoe neemt u die mee in uw strategie?  
De rol van de klant als initiator van een studie is nu opgenomen in stap 1. De klant is vaak een industrieel bedrijf (vaak uit de voedingssectoren infant nutrition en medische voeding) of het zijn consortia (gesponsord door overheden of EU) met industriële partners. De klant levert vaak nog informatie aan over het product of het beoogde interventie concept, vaak ook gebaseerd op literatuurstudies. Dit is nu ook benoemd.  
Onze klanten beschikken vaak ook over interne informatie mbt dosering, PK/PD data, geschikte applicatieroute -/frequentie en stabiliteit van een compound. Deze informatie wordt in stap 2 ingebracht.  
Nota bene: De klant heeft echter geen rol in het doen van het onderzoek zelf omdat het onderzoek onafhankelijk moet blijven. Dat is vaak ook een reden voor klanten om onderzoek uit te zetten bij TNO. Alleen het budget bepaalt de diepte waarmee bijvoorbeeld mechanismen kunnen worden ontrafeld. Daarom is de klant ook niet verder genoemd in de vervolgstappen.
4. In uw onderzoeksstrategie (3.4) beschrijft u bij stap 1 uw aanpak van literatuuronderzoek. Kunt u uitweiden over de beperkte aanpak die u beschrijft (2 zoekmachines)? Noemt u bijvoorbeeld, indien van toepassing, het inzetten van een informatiespecialist, meer relevante zoekmachines, passende zoekmethoden en systematic reviews.  
We hebben de aanpak van het literatuuronderzoek nu beter beschreven. Voor biomedische literatuur zijn PubMed en Google Scholar echter de twee belangrijkste bronnen om serieuze peer-reviewed betrouwbare literatuur te vinden voor een bepaald topic. Alle peer-reviewed systematic reviews zijn natuurlijk ook vertegenwoordigd in de literatuur die via PubMed en Google Scholar gevonden kan worden. Omdat het vaak zeer specialistische onderzoeksvragen zijn (hoog gehalte aan inhoudelijke kennis over fysiologie, diermodellen en voeding) zijn wij zelf de informatiespecialisten. Zoals in 1. geschetst is een groot deel van de literatuur namelijk slechts beschrijvend of associatief en een mechanistische onderbouwing ontbreekt en alleen een inhoudelijk deskundige kan een afweging mbt relevantie en robuustheid van data maken. Het gaat dus om het goed kunnen inschatten van de kwaliteit en niet de kwantiteit aan literatuur.
5. In uw strategie (3.4) en ook in de bijlagen noemt u cognitie als onderwerp van onderzoek, terwijl u bij 3.1 (Background, onderstreepte deel) zegt zich vooral te focussen op metabole ziekten. Tegelijk legt u daar de link van de ‘gut-liver-brain axis’. Heeft u concrete aanwijzingen van de effecten van jonge blootstelling aan stoffen op cognitie? Hoe gaat u dit vraagstuk benaderen? Kunt u dit onderdeel voor ons concreter maken, wellicht door middel van een voorbeeld of literatuur en door inzicht in de parameters die u hier informatie over gaan geven?  
Cognitie is een onderwerp van het onderzoek zoals inderdaad beschreven in strategie 3.4. omdat slechte hersenontwikkeling (geheugenverlies; cognitive decline) een gevolg kan zijn van een verstoorde stofwisseling. Dit aspect stond in 3.1. wel vermeld (tekstueel en in figure 1) maar misschien niet duidelijk genoeg. We hebben het nu duidelijker gemaakt. Een voorbeeld voor een stof die metabolisme en de hersenontwikkeling beïnvloedt zijn de onverzadigde vetzuren arachidonic acid (ARA) en docosahexanoic acid (DHA). Een behandeling met ARA/DHA combinatie leidt tot verbetering van metabole parameters en begunstigt de functionaliteit van de hersenen (Arnoldussen et al., J Nutr Biochem 2016) of kortketen vetzuren die door darmbacteriën worden gemaakt (Arnoldussen et al.. Int J Obes, 2017). DHA wordt daarom ook toegepast in babyvoeding.

6. In uw strategie (3.4) bij stap 2 beschrijft u een no-go bij 'not acceptable animal discomfort'. Wij zijn benieuwd welke norm u hierbij hanteert.

Dit is een misverstand en is nodeloos ingewikkeld opgeschreven. Wij bedoelden alles wat buiten de scope van de aanvraag valt (dus ook alle dierexperimentele handelingen met hoger ongerief die buiten de aangevraagde handelingen vallen). Omdat het logisch is dat deze aanvraag alleen over dingen binnen de scope gaat is de tekst 'e.g. not acceptable animal discomfort' vervangen door 'e.g. out of scope of the proposal'.

#### Vragen bij bijlage 1:

7. Bij de figuur in 2.A: zet u bij dit type onderzoek alleen dieetinterventies in? Kunt u daarmee al uw doelen behalen? **Bedankt voor deze opmerking.** In de figuur stond 'diet feeding' in plaats van 'treatment' en de figuur kwam inderdaad niet overeen met de bijhorende tekstuele uitleg omdat verder in de appendix inderdaad sprake is van ook andere interventies (bijv antibiotica) die de vroege ontwikkeling kunnen beïnvloeden. We hebben dit nu gecorrigeerd.  
Om dit te verduidelijken hebben we op de tweede pagina onder 'Choice of diet, treatments and duration of treatment' voorbeelden voor mogelijke interventies gegeven.

#### Vragen bij bijlagen 1 en 2:

Onder 2.A is in beide bijlagen sprake van ongerief bij 'voluntary exercise'. Kunt u hier over uitweiden.

Het klopt dat voluntary exercise per definitie vrijblijvend en dus zonder ongerief is.

8. Wij begrijpen uit de algemene projectbeschrijving (3.4.1, General remark 4) dat u voor ongeveer 1/3 deel studies volgens bijlage 1 gaat uitvoeren, en voor 2/3 deel studies volgens bijlage 2. Hebben wij dit goed begrepen? **Ja dat klopt.** Dit komt niet overeen met de aantallen in de bijlagen. Daar staat onder 2.B respectievelijk 3 studies per jaar voor bijlage 1, en 4 studies per jaar voor bijlage 2. **Dit is een fout van ons in bijlage 1. We bedoelden 2 studies voor bijlage 1 en dus n=800 dieren ipv 1200 dieren.** Daarmee komt de verhouding op 3/7 voor bijlage 1 en 4/7 voor bijlage 2. Welke passages zijn juist? Wij verzoeken de andere aan te passen. **Bijlage 1 is aangepast en ook de algemene overzicht onder 3.3. van de Niet Technische Samenvatting.**  
.
9. Wij vragen ons bij 2.B af hoe het zit met de transleerbaarheid van de mannelijke modellen. In hoeverre kunt u gebaseerd op onderzoek in jonge mannelijke muizen transleren naar bijvoorbeeld metabole aandoeningen bij oudere vrouwen? Zou het niet juist ook interessant zijn om te onderzoeken waarom vrouwelijke jonge muizen minder metabole aandoeningen laten zien bij interventies? **De bedoeling van alle modellen, ook muismodellen, is om de situatie in de mens zo goed mogelijk na te bootsen. Het is over het algemeen zo dat mannelijke muizen zeer goed op hoog calorische diëten (zoals high fat diets) reageren en overgewicht ontwikkelen, precies zo als dat ook in de mens gebeurt: de vetdepots nemen aan massa toe en de vervetting raakt op ten duur ook andere organen zoals de lever (zogenoemd ectopisch vet). Deze overgewichtsontwikkeling in respons op hoog calorische diëten is bij vrouwelijke muizen duidelijk minder uitgesproken – dit is een verschijnsel in muizen wat bij de mens niet gezien wordt (want vrouwen en mannen worden beiden dik). Omdat bij andere diersoorten (bijv. varkens, kippen) ook vrouwtjes dik worden bij hoog calorische diëten zou het best kunnen zijn dat dit een muizenfenomeen is.**  
De mannelijke jonge muis komt dus veel meer overeen met de respons van de jonge mens (los van geslacht) op een hoog calorisch dieet dan de vrouwelijke jonge muis. Daarom wordt de mannelijke muis gebruikt.

Waarom bij muizen het geslacht een relatief grote rol speelt voor de overgewichtsontwikkeling en bij de mens en andere diersoorten dat niet het geval is kan wel worden onderzocht maar dit zal tot kennis leiden specifiek voor de muis-fysiologie. De meeste onderzoekers beperken zich op de effecten die gelijkenis vertonen in een modelorganisme en men zoekt niet uit hoezo een bepaalde diersoort iets niet ontwikkeld omdat er veel te veel factoren een rol kunnen spelen. Zo weet men bijvoorbeeld ook niet hoezo vogels geen atherosclerose ontwikkelen en andere diersoorten wel.

10. Kunt u bij 2.H de humane eindpunten preciezer formuleren?

We de humane eindpunten in 2.J beschreven (dus niet 2.H). De beslissingen worden genomen in overleg met dierenarts (is op onze locatie aanwezig) en/of dierproefdeskundige. Dat hebben we nu ook toegevoegd. Uit ervaring blijkt dat het belangrijk is om gezamenlijk te overleggen. Voorbeeld: een 'simpel criterium' zoal gewichtsverlies van meer dan 25% binnen 2 weken tijd kan ook worden bereikt door krachtige voedingsinterventies (zoals short chain fatty acids) die de vetverbranding en de stofwisseling activeren. Als onze antwoord onduidelijk is (mbt 2.H of 2.J) vernemen we het graag.

11. Kunt u bij 2.K (ongerief tabel) aangeven waarom u denkt dat een 'overnight fasting' slechts mild ongerief is? Onze indruk is dat dit als matig ongerief geclassificeerd zou moeten worden.

We hebben dit aangepast naar matig ongerief. De initiële gedachte was dat een overnight fasting periode bij dieren die op een hoog calorisch dieet met veel vet staan (bijv HFD) de darmen nog gevuld zijn en het ongerief dus eerder mild dan moderate is. Echter heeft een muis een 6-8 hoger metabolisme en zal het hongergevoel zelf (los van de inhoud van de darmen) waarschijnlijk ook sneller opkomen dan in de mens en het ongerief dus inderdaad matig zijn. We hebben dit gecorrigeerd.

10. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC): n.v.t.

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

### **B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)**

1. Het project is vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet).
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag.
3. De DEC is competent om hierover te adviseren.
4. Er zijn geen DEC-leden betrokken bij het betreffende project. Een nieuw lid heeft aangegeven dat zij als analist van TNO in de toekomst in principe bij elk project van TNO ingeschakeld kan worden ter ondersteuning, bijvoorbeeld voor werkzaamheden in de weekeinden. Echter, zij is vooraf bij dit project niet betrokken, ook niet bij het schrijven van het projectvoorstel, en heeft geen direct belang bij de uitvoering van bepaalde projecten of bij een bepaalde advisering. Om die reden heeft zij met instemming van de andere DEC-leden meegesproken en mee-besloten over dit advies.

### **C. Beoordeling (inhoud):**

1. De aanvraag is toetsbaar en heeft voldoende samenhang. Het gaat om het verzamelen van kennis over het ontstaan van metabole ziekten in het vroege leven en de gevolgen in het latere

leven, met als doel bij te kunnen dragen aan preventie en behandeling. De verschillende typen studies zijn beide hierop gericht. Enerzijds zijn er studies die de moleculaire processen bestuderen die aan metabole programmering ten grondslag liggen, anderzijds worden lange-termijn-effecten van vroege interventies onderzocht. Samen vormen deze een logisch geheel. Dit is verduidelijkt naar aanleiding van vraag 1 van de DEC.

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 naar het idee van de DEC inderdaad sprake van fundamenteel en toegepast/translatieel onderzoek. De doelen liggen dan ook op zowel het vlak van het vergaren van kennis (over onderliggende processen van het ontwikkelen van metabool syndroom) als van het ontwikkelen van behandelingen.

#### *Belangen en waarden*

4. Het directe doel van het project is het ontwikkelen van inzicht in de mechanismen die bij kinderen bepalen dat zij later metabool syndroom ontwikkelen. Het uiteindelijke doel is preventie en goede behandeling van obesitas. De aanvrager maakt bij het schetsen van de achtergrond (3.1) duidelijk dat die mechanismen bestaan en nader onderzoek vergen om tot preventie en goede behandeling te kunnen komen. De DEC is daarom van mening dat er in voldoende mate een relatie is tussen het directe doel en het uiteindelijke doel.
5. De belangrijkste belanghebbenden in dit onderzoeksproject zijn: toekomstige obesitaspatiënten en de muizen die als proefdier gebruikt worden. 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 organisatie gaat het om een economisch en reputatiebelang. 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 overtuigt de DEC TNO ervan dat het onderzoek een logische voortzetting is van huidig onderzoek bij de instelling, waardoor met de onderdelen 'Metabolic Health Research', 'Child Health' en

'Microbiology and Systems biology', expertise en (intern en extern) netwerk (intern en extern) ruimschoots aanwezig zijn. Uit de uiteenzettingen in de bijlagen over de 3 V's blijkt ook daarover grondige kennis, inzicht en motivatie aanwezig om deze toe te passen. In eerste instantie vond de DEC de doelstelling voor 5 jaar te ambitieus. Dat bleek vooral met de formulering te maken te hebben. Op grond van de vragen 1 en 2 is de formulering verbeterd, waarmee het doel nu realistisch gesteld is op "to gain better understanding of the factors that determine early life growth and development in order to develop treatments for those factors that drive metabolic disease development and associated cognitive decline".

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. Aanleiding zal telkens een verzoek van een partnerorganisatie zijn, waarna het onderzoek intern wordt opgezet (zonder verdere invloed van de partner). De strategie (van literatuuronderzoek tot het trekken van conclusies) is grondig opgezet, uitgebreid beschreven, en aangescherpt op grond van de vragen van de DEC. Er is veel aandacht voor translatie. Niettemin heeft de DEC ook daar een vraag over gesteld (vraag 9), omdat zij zorgen had over de transleerbaarheid van jonge mannelijke muizen naar bijvoorbeeld latere effecten bij oudere vrouwen. Met het antwoord heeft de aanvrager ons overtuigd van de zin van het inzetten van juist de mannelijke jonge muis, die wat betreft de metabole aandoening sterker overeenkomt met de mens. Op het punt van literatuuronderzoek is er een aandachtspunt. Om die reden neemt de DEC hierover een voorwaarde op in dit advies. (Zie beneden.) De DEC ziet namelijk een beperkte zoekstrategie in het antwoord op vraag 4. Dit ziet de DEC als een valkuil: dat juist wie heel precies weet wat hij of zij zoekt, mogelijk te gericht zal zoeken, en buiten die focus niet zal vinden wat mogelijk ook relevant is. De DEC is van mening dat het ontwerpen van een zoekstrategie met hulp van een informatiespecialist, een aanvullende vereiste is. Die zoekstrategie zou erop gericht moeten zijn om juist ook buiten de eigen focus relevante zoekresultaten boven tafel te krijgen.

#### *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. Hiervoor is een uitgebreide tabel gepresenteerd. Naar aanleiding van vraag 11 van de DEC is 'overnight fasting' gewijzigd van 'mild' naar 'moderate'. Dit was in eerste instantie te laag ingeschat.
12. De integriteit van de dieren wordt niet aangetast behalve in de zin dat zij gebruikt worden als proefdier. Er is geen andere aantasting van de integriteit.
13. De humane eindpunten zijn in de bijlage dierproeven goed gedefinieerd en het percentage dieren dat naar verwachting een humaan eindpunt bereikt is goed ingeschat. Het aanbrengen van metabole disfunctie in de proefdieren op zichzelf leidt niet tot ongerief. De DEC heeft niettemin verzocht om precisering (vraag 11), maar dat blijkt moeilijk. De combinatie van een wat algemene beschrijving en de garantie dat overlegd wordt met een proefdierkundige of dierenarts, is voor de DEC voldoende om erop te vertrouwen dat goede humane eindpunten in acht worden genomen. Ook de inschatting van minder dan 2% van de dieren die de humane eindpunten zullen bereiken, beoordeelt de DEC als passend.

3V's

14. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn, door uit te weiden over studies rondom het onderwerp die wel vervangen zijn, en tegelijk aan te geven dat het juist bij deze studies om complexe processen gaat, die enkel in een levend organisme te bestuderen zijn, juist ook door de relatie tussen metabolisme op jongere en oudere leeftijd.
15. Het aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat en 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. Dit wordt gedaan door middel van statistische protocollen, waar al veel ervaring mee is. Waar mogelijk worden combinaties van studies gemaakt om het aantal dieren te reduceren.
16. Het project is in overeenstemming met de vereiste van verfijning van dierproeven, en het project is zodanig opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Er is aandacht voor de kwaliteit van de procedures en de huisvesting, en voor de vaardigheid van de medewerkers.
17. Er is geen sprake van wettelijk vereist onderzoek.

*Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef*



18. Er zullen in bijlagen 1 en 2 alleen mannelijke dieren gebruikt worden. De aanvrager heeft dit in voldoende mate wetenschappelijk onderbouwd, met argumenten en literatuur: het onderzochte fenomeen uit zich veel duidelijker in mannelijke dieren. De DEC is ervan overtuigd dat de aanvrager in voldoende mate wetenschappelijk heeft onderbouwd dat het, om de doelstellingen te bereiken, noodzakelijk is om de proeven met alleen mannelijke dieren uit te voeren. De aanvrager merkt overigens op dat de vrouwelijke dieren uit dezelfde stam voor andersoortig onderzoek van nut zijn. Dit verkleint het risico dat deze ongebruikt gedood zullen worden.
19. De dieren worden in het kader van het project gedood. Dit is noodzakelijk om de juiste analyses uit te voeren op weefsels. De dieren worden volgens een in bijlage IV van de EU-richtlijn passende methode gedood.
20. Omdat in het projectvoorstel 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 is begrijpelijk geformuleerd.

#### **D. Ethische afweging**

1. De centrale morele vraag luidt: rechtvaardigt het verkrijgen van inzicht in processen en therapieën rond het ontstaan en voorkomen van metabole aandoeningen op jongen leeftijd bij de mens, het lichte (75%) en matige (25%) ongerief van 2.400 muizen?
2. De waarden die in het geding zijn voor de patiënten en de dieren zijn beide redelijk groot. Obesitas kan veel problemen geven op het gebied van welzijn en functioneren. Het is van belang om na te gaan in hoeverre processen bij kinderen invloed hebben op latere leeftijd, en hoe die processen te beïnvloeden zijn. Voor de muizen heeft het een redelijk grote waarde verschoond te blijven van licht of matig ongerief.
3. De DEC is overtuigd van het belang van de doelstellingen: meer weten over het ontstaan van metabolisme bij kinderen (en de gevolgen op latere leeftijd), en daarmee van mogelijkheden voor preventie en behandeling van obesitas. Dit onderzoek biedt de kans om vroeg in het leven in te grijpen en ziekte op latere leeftijd te voorkomen. Tegelijk is het aandeel dieren dat matig ongerief ervaart (25%) bij deze experimenten redelijk groot. Tegelijk blijft het totale aantal dieren beperkt. De DEC TNO is van mening dat het verkrijgen van de inzichten zoals hierboven beschreven, het gebruik van de proefdieren 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 voorwaarde. Deze voorwaarde is dat met hulp van een informatiespecialist, een strategie wordt ontwikkeld voor het zoeken van literatuur die de opzet van het onderzoek kan optimaliseren. De zoekstrategie zou erop gericht moeten zijn om juist ook buiten de eigen focus van de onderzoekers, relevante zoekresultaten boven tafel te krijgen.

De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:

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

De DEC had een aantal vragen, voornamelijk over de strategie, die grondig en veelal bevredigend zijn beantwoord door de aanvrager. Eén aandachtspunt bleef echter over, nl. de beperkte strategie voor literatuuronderzoek. Hierover heeft de DEC enige tijd gediscussieerd. Wij hebben dit punt als voorwaarde opgenomen omdat onze conclusies was dat het risico groot is dat een inhoudelijk specialist naar literatuur zoekt met een te smalle focus.

De DEC constateert dat dit type onderzoek met dit onderwerp zou kunnen raken aan het ethische vraagstuk van *human enhancement*: hoe ver moet je gaan in het optimaliseren van de mens? De DEC heeft echter bij navraag (verduidelijking van de doelstellingen) geconstateerd dat het voorliggende projectvoorstel uitsluitend is gericht op verbetering van gezondheid. Daarom stelt zij vast dat dit een buiten-contextueel vraagstuk is dat echter wel bij vervolgonderzoek aan de orde zou kunnen komen.