

**Jaarverslag 2011
Dierexperimentencommissie**

AMC/UvA

DIEREXPERIMENTEN COMMISSIE

ACADEMISCH MEDISCH CENTRUM(AMC)/UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM

JAARVERSLAG 2011

Inleiding

Sinds 1988 kent de Universiteit van Amsterdam (UvA) en het Academisch Medisch Centrum een Dierexperimenten Commissie (DEC). De ethische toetsing van dierexperimenteel onderzoek is na de herziening van de Wet op de Dierproeven in 1997 een wettelijke verplichting, in dat jaar is de DEC door de minister van VWS erkend.

Sinds 1 januari 1997 is door de integratie van de Faculteit Geneeskunde met het AMC ook de toenmalige DEC van de Faculteit Geneeskunde veranderd in een DEC voor zowel het AMC als de UvA. De commissie functioneert onafhankelijk van de vergunninghouders.

Algemeen

De functie van de DEC is primair gericht op een ethische toetsing van dierproeven. Dit houdt in: een ethische afweging van de mate van ongerief van elk proefdier tegen het wetenschappelijk en maatschappelijk belang en haalbaarheid van het voorgenomen onderzoek. Een belangrijk onderdeel van de ethische toetsing is ook dat wordt nagegaan of de 3 V's (vermindering, verfijning, vervanging) zo goed mogelijk worden nagestreefd.

Inschatting van het wetenschappelijk belang van de doelstelling van de dierproef behoort in eerste instantie niet tot de taken van de DEC. Desalniettemin is een indruk hiervan noodzakelijk om tot een goede afweging te kunnen komen. Daarom dienen dierproeven, die ter toetsing worden voorgelegd aan de DEC, van tevoren op hun wetenschappelijke waarde te zijn getoetst. Ook binnen de DEC is daartoe specifieke wetenschappelijke en statistische deskundigheid aanwezig ter toetsing. Op het AMC/ UvA wordt de wetenschappelijke kwaliteit van het onderzoek gewaarborgd door een handtekening van de groepsleider of Principal Investigator (PI). Als de PI ook de indiener is tekent een vakgroepsleider of voorzitter van het onderzoeksinstituut. Deze handtekening op het aanmeldingsformulier moet vóór de DEC vergadering op het secretariaat aanwezig zijn. Conform de regelgeving binnen het AMC en de UVA wordt er uitsluitend dierexperimenteel onderzoek uitgevoerd als er een positief advies is gegeven door de DEC en goedkeuring is gegeven door de vergunninghouder. De aanmeldingsformulieren van alle onderzoeksgroepen binnen het AMC, de UVA, het Koninklijk Instituut voor de Tropen (KIT) en AMT worden door de DEC beoordeeld.

Een aanmeldingsformulier voor een voorgenomen dierproef wordt bij de

proefdierdeskundige (ex art. 14 WOD) ingeleverd. De proefdierdeskundige bespreekt de aanvraag met de onderzoeker en geeft waar nodig advies. Alleen door de proefdierdeskundige getoetste aanmeldingen worden in de vergaderingen van de DEC besproken.

Op basis van het advies van de DEC wordt een officiële brief aan de verantwoordelijke art 9 functionaris opgesteld die door de vergunninghouder en de DEC secretaris wordt ondertekend. De maximale looptijd die de DEC aan een positief advies geeft is 4 jaar. Als een dierproef na 4 jaar nog niet is afgerond moet een nieuwe aanvraag ingediend worden.

De Kleine Commissie, bestaande uit minimaal twee leden van de DEC en met advies terzijde gestaan door de proefdierdeskundige, vergadert of reageert per e-mail indien voorgenomen onderzoek op korte termijn uitgevoerd moet worden. De Kleine Commissie verleent schriftelijk een voorlopig advies tot de eerstvolgende DEC vergadering, of stelt de onderzoeker zodanige vragen dat de voltallige DEC sneller een positief advies kan geven. Daardoor kan voorkomen worden dat protocollen meerdere malen in de DEC besproken moeten worden. De leden van de Kleine Commissie kunnen zich onbeargumenteerd onthouden van een advies en een protocol doorverwijzen naar de vergadering van de DEC. Dierexperimenten die gepaard gaan met meer dan gering tot matig ongerief en/of onderzoek dat primaten betreft worden uitsluitend door de voltallige Commissie besproken en beoordeeld.

Het gebruik van referentieprotocollen en deelprojecten voor sterk gestandaardiseerde experimenten werkt sterk tijdsbesparend voor de onderzoeker en de DEC maar betekent een hogere belasting van de Proefdierdeskundigen. Wel zorgt het voor een veel beter begrip van de onderzoekslijn door de DEC dan aparte aanmeldingen zouden geven. Daarnaast zorgt het ervoor dat de Proefdierdeskundigen en de DEC sneller en beter de vinger aan de pols kunnen houden.

In 2001 is vastgesteld om een maximale zittingstermijn van DEC-leden van 4 jaar, met de mogelijkheid van eenmalige herbenoeming van max. 4 jaar, in te stellen. Hiermee verplicht de DEC zich om de invulling van de deskundigheid van een aftredend DEC lid eens kritisch tegen het licht te houden en indien gewenst op zoek te gaan naar nieuwe leden. Bovendien kan een lid een dergelijke termijndatum aangrijpen om te heroverwegen of hij/zij zich nog langer beschikbaar wil stellen.

Protocollen moeten in verband met het voortschrijdend inzicht in het onderzoeksveld binnen 1 jaar starten. Anders moet het aan de huidige inzichten aangepaste protocol opnieuw worden ingediend bij de wetenschappelijke beoordelaar en de DEC.

Voor AMC medewerkers is op intranet de website "Informatie dierproeven" te vinden waarin algemene informatie rond een dierproef zijn uitgewerkt (<http://intranet/index.cfm?sid=1660>).

Een lid van de DEC heeft ook in 2011 tijdens de Graduate Course World of Science een presentatie gegeven.

De vergaderingen van de NV DEC werden in 2011 bijgewoond door de proefdierdeskundige en de voorzitter.

Leden van de DEC nemen regelmatig deel aan de nascholingsdagen van de NVDEC en de Biotechnische dagen van de Biotechnische Vereniging.

De Raad van Bestuur en de gemandateerd vergunninghouder is in 2011 op bezoek bij de DEC geweest. Het jaarverslag van de DEC 2010 is hierbij besproken en de vergunninghouder is geïnformeerd over de ideeën aangaande de implementatie van de Europese Directive in 2013.

In 2011 was de commissie (totaal 8 leden) als volgt samengesteld:

FUNCTIE	DESKUNDIGHEID	Betrokken bij dierproeven
Voorzitter	Deskundig op het gebied van ethische toetsing.	
Secretaris	Niet in arbeidsverhouding met de vergunninghouder. Deskundig op het gebied van dierproeven.	Ja
Lid	Deskundig op het gebied van dierproeven.	
Lid	Deskundig op het gebied van Dierproeven	Ja
Lid	Deskundig op het gebied van proefdieren en hun bescherming en alternatieven.	Ja
Lid	Deskundig op het gebied van proefdieren en hun bescherming	
Lid	Deskundig op het gebied van ethische toetsing Niet in arbeidsverhouding met de vergunninghouder.	
Lid	Deskundig op het gebied van dierproeven en alternatieven.	
Adviseur	Artikel 14 functionaris Geen DEC-lid, geen stemrecht	
Adviseur en ambtelijk secretaris	Art.14 functionaris Geen DEC-lid, geen stemrecht	
Adviseur UvA	Artikel 14 functionaris UvA Geen DEC-lid, geen stemrecht	

In het verslagjaar is de voltallige commissie 11 keer bij elkaar gekomen. De DEC vergadert in principe elke derde donderdag van de maand. De DEC heeft 6 keer onderzoekers uitgenodigd om hun onderzoekslijn en aanmeldingsformulier toe te lichten. De kcie heeft 88 keer een (bijgewerkt) protocol beoordeeld en heeft 1 keer met onderzoekers gesproken.

Overzicht van onderzoeksplannen waarvoor advies is uitgebracht.

In 2011 zijn in totaal 514 adviezen uitgebracht. Dit is 34% meer dan in 2010. Daarnaast zijn 32 aanmeldingsformulieren opnieuw besproken en 3 protocollen in totaal 3 keer besproken.

Onderstaande tabellen geven een overzicht van de aanvragen die door de AMC/UvA DEC in 2011 zijn behandeld.

In onderstaande overzichten is per vergunninghouder en per dierproef aangegeven:

1. Het doeleinde van de proef volgens het coderingssysteem WOD
2. Hoeveelste bespreking proef
3. Het beoordelingsresultaat / advies gerubriceerd in de volgende categorieën:
 - A. Positief
 - B. Positief onder voorwaarden
 - C. Protocol aanhouden, afhandeling DEC
 - D. Protocol gedeeltelijk aanhouden, met voorwaarden
 - E. Protocol aanhouden, afhandeling proefdierdeskundige
 - F. Protocol aanhouden, afhandeling kleine commissie
 - G. Negatief advies
4. Voorwaarden en/ of vragen gesteld aan de onderzoeker.
5. De periode waarvoor toestemming is gegeven(in jaren).

Overzicht voorwaarden, redenen en vragen.

- I Wettelijke bevoegdheden en regelgeving:**
 - 1 Verantwoordelijk onderzoeker
 - 2 Andere regelgeving
 - 3 Bevoegdheid/deskundigheid
 - 4 Toezicht tijdens experiment
 - 5
 - 6
- II Doel, belang, (externe) wetenschappelijke beoordeling**
 - 7 Doel onderzoek/vraagstelling
 - 8 Belang onderzoek:
wetenschappelijk en/of maatschappelijk
 - 9 Wetenschappelijke beoordeling
 - 10 Ethische afweging
 - 11 Resultaten en overwegingen
 - 12
 - 13
- III Het experiment**
 - 14 Proefopzet
 - 15 Biotechnische handelingen
 - 16 Anesthesie/analgesie
 - 17 Euthanasie
 - 18 Humane eindpunten
 - 19 Eerst pilot uitvoeren
 - 20 Looptijd
 - 21 Fasering
 - 22 Post-operatief antibiotica
 - 23
- IV 3 V's**
 - 24 Vermindering (biostatistische onderbouwing aantal dieren)
 - 25 Verfijning
- 26 Vervanging
- V Gegevens proefdieren**
 - 27 Diersoort
 - 28 Herkomst dieren
 - 29 (Schatting) omvang fokoverschotten
 - 30 Bestemming overtollige dieren/hergebruik
 - 31 Keuze diersoort(en) en stam(men)
 - 32 Keuze sekse
- VI Ongerief**
 - 33 Inschatting ongerief
 - 34 Aangetast fenotype
 - 35 Aanpassen parameters ongerieflogboek
 - 36
- VII Diversen**
 - 37 (Tussentijdse) rapportage
 - 38 Huisvesting
 - 39 Wetenschappelijke onderbouwing
 - 40 Indienen herziene aanvraag
 - 41 Aanpassing – administratief
 - 42 Aanwezigheid proefdierdeskundige bij experiment
 - 43 Gesprek met onderzoeker
 - 44 Berisping
 - 45 Maatschappelijk belang
 - 46 Aanpassen samenvatting/protocol ivm. leesbaarheid
 - 47 Andere voorwaarde

Protocollen UVA

Nummer OZP	Doel ¹	Bespreking ²	Advies ³	Voorwaarden/re denen/vragen ⁴	Periode toestemming
					5
DED208	37	2	C, B	14, 14, 15, 17, 40, 40, 41,47	4
DED206	37	3	C, C, A	8, 10, 10, 15, 15, 24, 24, 39, 39, 40	4
DED212	37	1	A		4
DED214	37	1	E	15, 40, 41, 41, 41	4
DED162	37	3	C,C,B	24, 37, 40, 40	4
DED209	37	3	C, C, F	3, 3, 4, 7, 15, 15, 15, 15, 15, 15, 15, 15, 16, 19, 19, 19, 22, 33, 37, 37, 37, 40, 40, 40, 41, 41, 41, 41, 41, 41, 46, 46, 46	4
DED182	37	1	C	7, 24, 40	
DED210	37	1	A		4
DED211	37	1	E	10, 15, 41	4
DED213	37	1	E	10, 15, 15, 16, 17, 38, 41, 41, 41	4
DED207	37	1	A	4, 10, 40, 41, 41, 41	4
DED206	37	1	A		4
DED215	37	1	E	14, 17, 24, 40, 41	4
DED216	37	1	E	14, 15, 15, 40, 46	4
DED217	37	1	E	10, 15, 40, 41	4
DED219	37	1	C	40, 41	
DED218	37	1	F+B	16, 18, 24, 37, 40, 41, 41, 41, 41, 41, 46	4
DED220	37	1	F	17, 16, 40, 41, 41	4
DED229	37	1	E	15, 15, 15, 17, 17, 40, 41, 41	4
DED230	37	1	E	14, 30, 40, 41	4
DED224	37	1	F	15, 16, 17, 17, 40, 40, 41, 41	4
DED228	37	1	F	15, 16, 17, 17, 40, 41, 41, 41	4
DED231	37	2	F, A	17, 40, 41, 41, 41, 41, 41, 41	4
DED232	37	1	E	14, 15, 40, 41, 41	4
DED233	37	1	F	14, 17, 18, 26, 30	4
DED234	37	1	F	10, 14, 15, 15, 15, 15, 16, 16, 16, 18, 22, 37, 38, 40, 41, 41, 41	4
DED235	37	1	E	4, 15, 16, 40, 41	4
DED236	37	1	F	14, 14, 17, 18, 33, 40, 41, 41, 41	4
PROTOCOL via kcie					
DED241	33	1	E	16, 24, 25, 26, 40, 41, 41	

Protocollen Visual Sonics

DVS05	29	1	A	4
-------	----	---	---	---

Protocollen AMC

Nummer OZP	Doel ¹	Bespreking ²	Advies ³	Voorwaarden/re denen/vragen ⁴	Periode toestemming
					5
DSK101393	33	2	C, B	37, 40	4
DIX100121R	33	2	C, E+B	37, 40, 41	4
DIX100123R	33	2	C, E+B	37, 37, 40, 41, 41	4
DIX100124R	33	2	C, B	37	4
DIX100125R	33	2	C, E+B	37, 40	4
DIX101971	31	2	E	40, 41	4
ICK102290	33	1	E	15, 15, 21, 40, 41	4
DAE102292	31	1	C	8, 10, 10, 16, 40, 41, 41, 41	
DAE102293	37	1	E	33, 40	4
DIX102294	33	1	E	15, 15, 26, 40, 41, 41, 41	4
DIX102295	33	1	E	40, 41	4
DAG102296	31	1	E	15, 15, 15, 40, 41	4
ALC102297	33	1	E	14, 24, 33, 40, 41, 41	4
DFC102298	31	1	E	15, 15, 16, 24, 33, 40, 41	4
LEICA102301	31	1	E	3, 40, 41, 41, 41, 41	4
DRI102303	33	1	A		4
DDR102305	32	1	E	39, 40	4
DTB102306	30	1	E	4, 24, 40, 41, 41	4
DPA102307	30	1	E	24, 40	4
ALC102309	33	1	A		4
DCA102310	31	1	C	8, 10, 15, 24, 40, 41, 41	
ALC 102311	33	1	A		4
DOG102316	29	1	A		4
DRI102317	33	1	E	15, 40, 41	4
DAE102320	31	1	E	40, 41, 41	4
DIX102330	33	1	B	37	4
DIX102331	33	2	B, A	37	4
DIX102331	33	1	B	37	2
DAA101779	31	1	A		2
ORCA102287	5	2	C, A		2
ALC102312	30	2	E, C	7, 10, 15, 17, 18, 40, 40, 41, 41, 41, 41, 41, 45	4
LEICA102318	33	1	E	3, 15, 15, 15, 26, 31, 40	4
DLV102321	31	1	E	3, 15, 31, 40, 41, 41, 41	4
ALC102323	3	1	E	14, 14, 15, 15, 15, 24, 25, 40, 41	4
ALC102326	33	1	E	3, 16, 40, 41, 41, 46	4
DFC102329	31	1	E	33, 40	4
ALC102332	30	1	E	7, 15, 24, 40, 41, 46	4
ALC102333	30	1	C	4, 10, 11, 15, 15, 25, 40, 41, 41, 46	
DIX102335	33	1	E	10, 11, 15, 15, 40, 41	4
DFC102340	31	1	A		4
BEX102342R	37	1	E+B	31, 33, 37, 40, 41	4
DIE102344	33	1	E	14, 15, 15, 15, 33, 41,	4

					41	
DHL102345	33	1	E	10, 15, 33, 40, 41	4	
DHL102346	33	1	F	15, 33, 40, 41	4	
LEICA102347	33	1	E	15, 33, 40, 41, 41	4	
DTB102348	30	1	E	15, 16, 30, 40	4	
DCA102349	31	1	E	3, 17, 33, 40, 41	4	
ALC102350	33	1	C	3, 7, 15, 40		
ALC102351	33	1	E	14, 16, 33, 40, 41	4	
LEICA102352	37	1	E	15, 16, 40, 41	4	
DFL102354	33	1	E	15, 21, 40	4	
DMO100304R	33	1	E+B	10, 15, 16, 41, 37	4	
DMO100305R	33	1	E+B	10,41,16,37	4	
DMO100126	33	1	E+B	E+B 10,41,16,37	10,41,16,37	
ALC101836	33	1	E	15, 15, 15, 24, 40	4	
DIX102270	33	1	A		2	
DIX101954	33	1	A		2	
ALC101193	33	1	A		1	
ALC102297	33	1	A		4	
BEX102308	33	1	E	16, 40, 41	4	
DIX102313	33	1	A		2	
ALC102314	33	1	A		2	
DBC102315	3	1	A		2	
DIX102319	33	1	B	37	2	
DMO102322	33	1	A		2	
DLV102232	30	2	C	3, 4, 32, 40, 40, 41, 41		
DNL102356	32	1	E	15, 15, 40, 41	4	
DDR102359	32	1	E	3, 10, 14, 15, 15, 16, 24, 33, 40, 41, 41, 41	4	
ALC102360	33	1	E	3, 40, 41	4	
ALC 102364	3	1	E	14, 15, 24, 40, 41	4	
DIX102374	30	1	E	14, 15, 15, 25, 33, 38, 39, 40, 41, 41	4	
DMO102376	33	1	E	3, 14, 17, 24, 25, 40	4	
ALC102377	33	1	E	3, 16, 40, 41, 41	4	
ALC102378	31	1	E	16, 17, 28, 40, 41, 41	4	
DCA102379	31	1	E	14, 16, 17, 25, 40, 41	4	
ALC102380	30	1	E	14, 15, 34, 40, 41	4	
BEX102381	33	1	E	15, 16, 18, 26, 40, 41	4	
DFL102382	33	1	E	3, 3, 15, 15, 40, 41, 41	4	
DCA102383	31	1	E	17, 40, 41	4	
DAE102384	37	1	E	40, 41, 41, 41	4	
DLV102385	33	2	C, B	3, 4, 7, 7, 15, 24, 37, 40, 41, 41, 41, 41	4	
DIX102386	33	1	C	18, 25, 39, 39, 40, 41, 41		
DIX102387	33	1	C	18, 24, 25, 39, 39, 40, 41, 41, 41		
DHL102388	30	1	E	14, 14, 15, 15, 35, 40, 41, 41, 41	4	
DAG102389	30	1	E	15, 15, 15, 15, 24, 25, 33, 40, 41	4	
DVF102390	37	2	C, E	7, 8, 8, 10, 15, 16, 16, 16, 24, 33, 33, 40, 40, 41, 41	4	
DIX102394	30	1	B	37	4	
DAA101941	33	1	E	15, 40, 41	4	
DCA101487	31	1	E	14, 15, 37, 40, 41	4	
DMO100998	33	2	C, E	16, 40	4	
ALC102333	30	2	C, B	37	4	
DAA101120	33	2	C, E+B	3, 33, 37, 40, 41, 41	4	
DIX102401	30	1	E	4, 14, 15, 17, 21, 33, 40	4	
DCA102404	31	1	E	15, 16, 41, 41, 41	4	
DOG102405	29	1	B	37	4	
DOG102406	31	1	E	4, 16, 33, 39, 40, 41, 41	4	
DCA102407	31	1	E	8, 15, 40	4	
DCA102408	31	1	E	8, 15, 24, 33, 39, 40	4	
DCA102409	31	1	E	16, 40, 41	4	
DRI102418	33	1	F	8, 14, 14, 16, 24, 38, 39, 41, 41, 41, 41	4	

LEICA102422	37	1	E	3, 8, 10, 14, 24, 38, 39, 40, 41	4
GMZ102423	33	1	C	10, 14, 40	
DMF102425	31	1	E	3, 24, 40	4
GMZ102426	33	1	E	15, 15, 40, 41	4
MDL102427	30	1	E	8, 16, 18, 24, 33, 40, 41	4
GMZ102428	37	1	A		4
DMB102429	37	1	E	8, 14, 16, 40	4
DSK102430	33	1	E	8, 15, 33, 40, 41	4
DSK102431	33	1	E	8, 15, 24, 40, 41, 41	4
ALC102432	33	1	E	3, 40, 41	4
DCA102433	31	1	A		4
DAE102434	31	1	E	10, 14, 24, 24, 33, 40	4
DDR102435	37	1	E	14, 15, 40	4
ALC102438	3	1	E	10, 14, 40, 41	4
DMO102299	33	1	A		4
ALC101976	33	1	A		3
DBC101894	33	1	C, A	7, 14, 40	2
DBC101943	3	1	A		3
DIX102445	33	1	A		2
DIX102373	30	1	E	14, 15, 16, 33, 33, 40, 41	4
DAG102440	30	1	E	15, 40, 41, 41, 41, 41	4
DIX102441	30	1	E	18, 40, 41, 47	4
AMT102446	3	1	F+B	4, 8, 14, 14, 15, 16, 24, 25, 37, 40, 41, 41	4
AMT102447	3	1	B	4, 15, 37, 40	4
DOG102453	31	1	E	10, 14, 17, 24, 33, 40, 41	4
ALC102454	33	1	E	4, 15, 16, 16, 40	4
LEICA102456	33	1	E	3, 15, 15, 15, 40, 41	4
DIX102457	33	1	F	8, 16, 25, 40, 41	4
ALC102458	33	1	E	15, 16, 22, 24, 40	4
DMB102462	37	1	E	9, 16, 26, 40	4
ALC101130	33	1	B	10, 16, 19, 33, 40	4
DIX101787	33	1	B	37	4
LEICA101335	33	1	E	40, 41, 41	4
DBC102455	33	1	C	10, 14, 14, 15, 24, 28, 32, 33, 40, 41, 41, 46	
DSK102463	37	1	E	4, 32, 33, 40	4
ALC102464	33	1	E	16, 40	4
DBC102469	33	1	E	24, 40, 41	4
LEICA102470	33	1	E	15, 33, 40, 41	4
DCA102471	33	1	E	15, 15, 16, 40, 41, 41	4
DAG102472	31	1	A		4
DIX102473	33	1	E	14, 15, 40	4
DAG102474	30	1	E	15, 16, 40	4
DIX102475	33	1	E	33, 40	4
DAG102484	30	1	C	14, 15, 15, 17, 40, 41, 41	4
DAG102485	30	1	E	14, 17, 40, 41, 41	4
DMB101206	33	1	B	37	4
DMO101939	33	1	A		3
DLV102298	31	1	A		4
DIX101337	33	1	E	15, 17, 37, 40, 41, 41	4
DIX101344	33	1	F	16, 26, 40, 41	4
DIX101345	33	1	F	17, 26, 40, 41	4
ICK102479	33	1	E	16, 33, 40, 41, 41	4
DPA102486	33	1	E	14, 14, 16, 18, 22, 25, 40, 41, 41, 41, 41, 47	4
DIX102487	33	1	E	17, 25, 41, 41, 41	4
DPA102489	33	1	E	16, 40	4
DIX102492	33	1	E	15, 33, 40, 41	4
DIX102496	33	1	E	7, 40	4
ALC102498	33	1	E	16, 16, 40, 41	4
LEICA102500	37	1	E	15, 40, 41, 41, 41	4
AMT1R	3	1	E+B	40, 41, 41, 41	4
AMT2R	3	1	E+B	16, 37, 40	4
LEICA102503	37	1	E	8, 14, 16, 18, 26, 37, 41	4

DRA102506	33	1	F	3, 14, 15, 18, 26, 39, 40, 41, 41, 41	4
DIX102508	33	1	A		4
DAG102509	30	1	C	8, 10, 18, 26, 26, 40, 41	4
DIE102510	33	2	C, C	3, 14, 16, 16, 18, 18, 24, 25, 40, 40, 41	
DSK3R	37	1	E+B	17, 37, 40, 41, 41	4
DIX101682	33	1	A		2
DMO102376	33	1	A		4
DHL102388	30	1	A		4
AMT101169	3	1	E	16, 40	2
DIX101708	33	1	A		2
LEX102511	33	1	F	4, 8, 10, 15, 16, 25, 33, 33, 40	4
DIX102512	33	1	E	18, 40, 41	4
ALC102514	33	1	E	10, 17, 18, 33, 40, 41, 41	4
ALC102515	33	1	A		4
ALC102516	33	1	E	16, 33, 40, 41	4
ALC102517	33	1	E	40, 41	4
DIX102520	33	1	E	16, 18, 24, 40, 41, 41, 41, 46	4
BEX102522	33	2	C, A	8, 8, 10, 16, 18, 40, 41	4
BEX102550	33	1	E	8, 10, 14, 38, 40	4
DCA102524	31	1	B	37, 40	4
DIE102525	33	1	E	25, 40	4
DNL102526	32	1	E	15, 40	4
DIX102529	33	1	E	14, 18, 40	4
ALC102531	33	1	E+B	16, 37, 40	4
ALC102532	29	2	C, C	7, 7, 11, 14, 14, 14, 14, 15, 15, 16, 16, 16, 24, 40, 40, 41, 41	
ART102533	33	2	C, B	8, 18, 24, 37, 40, 40, 41	4
DAE102534	31	1	E	8, 40	4
DAE102535	31	1	A		4
DBC102536	31	1	A		4
DFL102539	30	1	A		4
LEX102541	30	1	E	14, 40	4
LEX102542	30	1	E	31, 40, 41	4
LEX102543	30	1	E	31, 40	4
LEX102544	30	1	A		4
GMZ102546	37	1	E	24, 33, 40, 41	4
DHL102547	33	1	E	26, 40, 41	4
LEX102548	30	1	E	7, 40, 46	4
LEX102549	30	1	F	7, 40, 46	4
ALC101836	33	1	A		2
GGM100946	37	1	C	7, 17, 33, 40	4
DIX101223	33	1	B	37	2
DMO102579	33	1	E	3, 15, 33, 40, 41	4
DIX102552	33	1	E	40, 41	4
DBC102553	31	1	E	18, 24, 26, 40	4
DBC102554	31	1	E	18, 40, 41	4
DPA102555	33	1	E	15, 16, 25, 40	4
ALC102556	33	1	E	25, 26, 40, 41	4
DSK102558	37	1	E	25, 40, 41	4
DSK102559	37	1	E	25, 40, 41	4
DIX102561	33	1	E	18, 40, 41	4
DIX102564	33	1	E	11, 16, 17, 26, 40	4
DIX102565	33	1	E	16, 17, 33, 40	4
ALC102568	33	1	C	14, 14, 18, 18, 40, 41	4
DCA102571	31	1	E	8, 40	4
DCA102574	31	1	E	14, 40, 41, 41, 41	4
DCA102578	31	1	E	17, 22, 40, 41	4
ALC101778	33	1	A		2
DMO102275	30	1	A		3
DIX102339	33	2	B, A	37	2
DRI192575	33	1	E	10, 33, 41, 41, 41	4
DPA102576	33	1	E	16, 33, 41	4
DPA102567	33	1	E	40, 41	4

DPA102577	33	1	E	40, 41	4
DCA102580	31	1	E	38, 40, 41	4
LEX102581	33	1	E	14, 18, 20, 31, 40, 41	4
DPA102582	33	1	E	14, 16, 24, 40, 41, 41, 46	4
DPA102583	33	1	E	31, 32, 40, 41	4
DPA4	33	1	C+B	31, 37, 40, 41, 41, 41	4
DPA9	33	1	C+B	11, 31, 37, 40, 41, 41, 41, 41, 41	4
DHL102584	30	1	E+B	15, 18, 21, 25, 40, 41	4
DNL102585	32	1	E	14, 40	4
DAG102586	30	1	E	11, 18, 33, 40	4
DBC10	31	1	E+B	16, 18, 40, 41	4
DNL102587	32	1	F	10, 40, 41	4
DDR102588	32	1	E	14, 40	4
DAE102589	31	1	E	10, 40, 41, 41	4
DAE102590	31	1	A		4
ALC102591	33	1	E	15, 16, 16, 40, 41, 41	4
BEX102595	33	1	E	18, 40	4
BEX102596	33	1	E+B	10, 18, 37, 40, 41	4
DAE102597	31	1	E+B	8, 10, 37, 40, 41, 41, 41	4
DFL102593	30	1	A		2
AMT102363	3	1	A		2
DCA101956	31	1	A		3
DCA102379	31	1	A		4
DPA102594	33	1	E	18, 21, 26, 33, 40, 41	4
DBC102601	31	1	E	38, 40	4
LEICA102603	37	1	E	40, 41	4
DDR102606	32	1	E	14, 15, 16, 40	4
DRI102609	33	1	E	4, 40, 41	4
DIX102610	33	1	E	15, 21, 26, 40	4
DIX102611	33	1	E	15, 15, 16, 40, 41, 41	4
DIX102612	33	1	E	15, 16, 40, 41, 41	4
DIX102613	33	1	E	15, 24, 40, 41, 41	4
DAG102622	30	1	C	14, 16, 16, 18, 40, 41	4
DRI102614	33	1	F	8, 15, 18, 40	4
DDR102615	32	1	E	14, 15, 16, 18, 38, 40, 41, 41	4
BEX102437R	33	1	B	37	4
ALC102616	33	1	E	18, 40	4
LEICA102618	37	1	C	14, 16, 16, 18, 40, 41	4
DSK102410	37	1	A	18, 26, 40, 41	4
LEICA102279	31	1	A	44	4
LEICA102190	33	1	E	4, 33, 40, 41	4
DIX102386	33	1	A		4
DIX102300	33	1	A		2
DIX102327	33	1	A		2

Deelprojecten

DIX102267	33	1	A		2
DIX102268	33	1	A		2
LEICA102272	33	1	A		2
DIX102273	33	1	B	37	2
DIX102274	33	1	A		2
DIX102285	33	1	A		2
DIX102288	33	1	A		2
DIX102331	33	1	A		2
DIX102289	33	1	A		2
DIX102291	33	1	B	21	2
DMO102299	33	1	A		2
DPA102302	33	1	A		1
BEX101461	33	1	A		1
DIX102300	33	1	B	21	2
DIX102324	33	1	A		2
DIX102325	33	1	A		2
DIX102327	33	1	B	21	2

DIX102328	33	1	B	21	2
DIX102336	33	1	B	21	2
DIX102337	33	1	A		2
DIX102338	33	1	B	21	2
DIX102339	33	1	B	21	2
DIX102355	33	1	B	21	2
DRI102343	33	1	A		2
DRI102358	33	1	A		2
ART102361	33	1	A		2
ART102362	33	1	A		2
AMT102363	3	1	A		2
AMT101169		1	B	37	
DMO102399	33	1	A		2
DSK102365	37	1	A		2
DSK102366	33	1	A		2
DSK102367	37	1	A		2
DSK102368	37	1	A		2
DIX102369	33	1	A		2
DIX102370	33	1	A		2
DIX102371	33	1	A		2
DRI102372	33	1	A		2
DSK102391	33	1	A		2
DMO102392	33	1	A		2
DIX102393	33	1	A		2
DIX102395	33	1	A		2
AMT102396	3	1	A		2
DIX102397	33	1	A		2
DIX102398	33	1	A		2
ALC102400	33	1	A		2
DRI102402	33	1	A		2
DIX102403	33	1	A		2
DIX102411	33	1	B	21	2
DIX102412	33	1	A		2
DIX102414	33	1	B	21	2
DIX102416	33	1	B	21	2
DIX102417	33	1	B	21	2
DMB102419	37	1	B	21	2
DIX102420	33	1	B	21	2
DIX102421	33	1	A		2
DMB102424	37	1	A		2
DIX102436	33	1	A		2
DIX102443	33	1	A		2
DIX102444	33	1	A		2
DIX102449	33	1	A		1
DIX102450	33	1	A		2
DIX102451	33	1	A		1
DMO102460	33	1	A		1
AMT102461	3	1	A		1
DIX102465	33	1	B	21	1
ALC102467	33	1	A		2
DIX102452	33	1	A		2
DMO102476	33	1	A		2
DIX102477	33	1	A		2
DIX102480	33	1	A		2
AMT102481	3	1	A		2
BEX102482	37	1	A		2
DSK101348AA	37	1	A		2
DIX100121AA	33	2	B, A	37	2
DIX102020AA	33	1	A		2
DIX102020AB	33	1	A		2
DMO100305AB	33	1	A		1
DIX100121AB	33	1	B	37	2
DAA100251AA	37	1	A		2
LEICA101611AA	37	1	A		1
DRI101736AA	33	1	A		2
DIX100121AC	33	1	A		2
AMT101169AA	3	1	A	14, 18, 41	2
DIX101456AA	33	1	A		2
DMO7AB	33	1	A		2

AMT8AA	3	1	A		2
DIX100121AE	33	1	A		2
DRI101736AB	33	1	A		2
AMT2AA	3	1	A		2
DMO100998AA	33	1	A	33	2
DSK101395AA	37	1	A	17, 41	2
ART6AA	33	1	A		2
DIX100124AA	33	1	A		2
DIX100121AG	33	1	A	41	2
ALC101449AA	33	1	A		2
DIX100125AB	33	1	A		2
DSK101745AA	37	1	A		2
DSK101745AB	37	1	A		2
DSK101326AA	37	1	A		2
DIX100121AH	33	1	A	41	2
DIX100121AI	33	1	A		2
DIX100121AJ	33	1	A		2
DRI101736AC	33	1	A	41	2
DIX100121AK	33	1	A	41	2
BEX102342AA	33	1	A	15	2
DMO100305AD	33	1	A		2
DMO7AA	33	1	A	41	2
DMO100126AA	33	1	A		2
DIX100121AD	33	1	A		2
DIX100121AL	33	2	A, A		2
DIX100125AA	33	2	A, A		2
DBC10AA	31	1	E	14, 40, 41	2
DBC10AB	31	1	E	40, 41	2
DIX100124AB	33	1	A		2
DIX101456AB	33	1	A		2
AMT2AB	3	1	B	21	2
DIX100121AM	33	1	B	21	2
DIX100121AN	33	1	A		2
DMO100126AB	33	1	A	15, 41	2
AMT101169AB	3	1	A	15, 25, 41	2
AMT2AC	3	1	A	15, 41, 41	2
DIX100121AO	33	1	B		2
DHL101037AA	33	1	B	40, 41	2
DIX102020AC	33	1	A		2
DIX100123AA	33	1	A		2
BEX101629AA	33	1	A		2
DIX100121AQ	33	2	B, A	21	2
DIX100121AP	33	1	B	21	2
DSK101745AC	37	1	A		2

Protocollen Kcie

DIX102046	30	1	A		3
DBC101894	33	1	A		1
LEICA101120	37	1	B	37	1
DPA100715	33	1	A		1
DBC101981	31	1	A		3
BEX102125	37	1	A		1
DMO102275	30	1	A		3
DFC102057	31	1	A		1
DMO102357	33	1	A		1
DIX101746	33	1	A		1
DIX101721	33	1	A		2
DIX102076	33	1	A		2
DIX102167	33	1	A		2
DFL101932	33	1	A		3
ALC102311	33	1	A		4
DFC102100	31	1	A		3
ALC101805	33	1	A		1
LEICA101917	33	1	A		2
LEICA102066	33	1	A		2
DFC102488	31	1	A		1

ICK102194	33	1	A		3
DLV102218	31	1	A		1
DBC102102	31	1	A		3
DMO100976	33	1	A		1
LEICA102236	33	1	A		3
DIE102497	33	1	E	14, 15, 16, 40	
LEICA102490	33	1	E	15, 15, 16, 24, 40, 41, 41	
LEICA102491	33	1	E	3, 15, 15, 17, 40, 41, 41	
GMZ102493	33	1	A		4
DIX102494	33	1	E	15, 17, 40	
DCA102499	33	1	B	37	
DMO102501	33	1	E	17, 40	
GMZ102502	33	1	E	10, 16, 16, 18, 18, 24, 33, 40	
GMZ102504	33	1	E	40, 41	
DAE102505	31	1	E	17, 33, 40, 41	
BEX102507	37	1	A	15, 40	1
DSK102513	37	1	A		4
LEICA102519	37	1	C	15, 16, 16, 18, 18, 24, 24, 33, 33, 40, 41, 41, 41, 41	
DMF102521	31	1	A		4
DSK102551	33	1	E	25, 40, 41, 41	4
GMZ102528	33	1	E	18, 33, 40, 41	4
DDE102530	3	1	E	15, 40, 41	4
DCA102537	31	1	E	14, 14, 33, 40, 41, 41	4
DFL102538	31	1	E	15, 40, 41	4
DFL102439	31	1	E	14, 15, 16, 40	4
DFL102540	31	1	E	32, 33, 40, 41	4
LEX102545	30	1	E	33, 40, 41	4
ALC102177	33	1	A		1
ICK102290	33	1	A		4
DPA101387	33	1	A		2
CPD102005	29	1	A		1
MDL102523	33	1	A		1
ICK102290	33	1	A		4
ICK1021941	33	1	A		3
DMO101118	33	1	A		1
DDR101580	32	1	A		1
DDR101847	32	1	A		2
DAE102527	31	1	A		4
GMZ102557	33	1	A		4
DPA102562	33	1	A		4
DVF102563	33	1	E	8, 40	4
ALC102566	33	1	E	17, 40	4
DMF102569	33	1	A		4
DMF102570	33	1	E	15, 16, 40, 41	4
DAE102572	31	1	E	40, 41	4
DAE102573	31	1	E	15, 16, 33, 40, 41	4
DOG102406	31	1	A		4
DMO102602	33	1	A		2
ALC101976	33	1	A		3
DIX101832	33	1	A		2
DSK102598	37	1	E	15, 26, 40	
DSK102599	37	1	A		4
DBC102600	31	1	E	15, 33, 40	
DSK102605	37	1	F	8, 8, 26, 40	
LEICA102650	37	1	E	16, 40	
DBC102604	31	1	E	26, 40, 41, 41	
GMZ102607	33	1	E	15, 29, 37, 40, 41	
DSK102608	37	1	A		4
DLV102617	31	1	E	40, 41	
BEX102619	33	1	E	17, 40	
LEX102620	30	1	E	16, 26, 40, 41	
DMO102602	33	1	A		2
LEX102542	30	1	A		4
LEX102543	30	1	A		4
ICK102290	33	1	A		4

ALC102333

33

1

A

4

Archivering in PRIS

Het onderzoeksplan wordt opgevat als een op zichzelf staand document dat wordt gearchiveerd in PRIS (digitaal, geautomatiseerd systeem). Daarom wordt het onderzoeksplan door de indiener bijgewerkt naar aanleiding van het advies van de DEC en de definitieve versie wordt opgeslagen in PRIS. In het advies komen dan ook vaak opmerkingen betreffende kleine biotechnische en tekstuele aanpassingen voor, met name wanneer dat in het kader van de 3 V's (Vermindering, vervanging en verfijning) staat.

Knelpunten:

Het aantal aanmeldingen per vergadering is weer toegenomen, wat leidt tot aanzienlijke vergaderdruk. De vragen in het aanmeldingsformulier zorgen ervoor dat de commissie een goed beeld krijgt van het voorgestelde onderzoek. Waardoor ook suggesties van DEC leden en PDD's in verband met de 3 V's volop aan de orde komen. Nadeel is wel dat de gedetailleerde informatie ook leidt tot het stellen van extra vragen en bijstelling op details. Gedeeltelijk is dit opgelost doordat biotechnische en statistische opmerkingen schriftelijk door een deskundig DEC lid worden aangeleverd: de vergadering neemt kennis van deze opmerkingen maar hoeft hier weinig tijd aan te spenderen. Daarnaast is de kleine commissie een aantal keer bij elkaar geweest om voorwerk te doen ten behoeve van de gehele vergadering.

Ethisch afwegingsmodel:

De ethische afweging is gebaseerd op het ethische afwegingsmodel zoals in hoofdstuk "Wanneer is een dierproef moreel toelaatbaar" in het boek "De weging gewogen", deel 3 van de reeks Dierproeven, uitgave van de NVDEC, wordt beschreven.

In deze paragraaf wordt aan de hand van twee casussen inzichtelijk gemaakt hoe de technische afweging door de DEC plaatsvindt. De informatie hieronder is overgenomen uit de algemene omschrijving en lekensamenvatting van de aanmeldingsformulieren:

Casus 1, werkwijze DEC:

Het zeer kwaadaardige slokdarmcarcinoom is geassocieerd met een premaligne afwijking die Barrett oesophagus wordt genoemd. Een Barrett oesophagus ontstaat als gevolg van voortdurende reflux van zure maaginhoud en gal in de slokdarm. In het Westen komt deze tumor steeds vaker voor, terwijl de 5 jaars overleving voor deze patiënten ondanks therapie minder dan 20 % is. In 2005 stierven ongeveer 1000 patiënten aan deze vorm van kanker. Het ontdekken en behandelen van de tumor in een vroegtijdig stadium is van groot belang. Om een Barrett oesophagus in een vroegtijdig stadium te kunnen behandelen moet er voldoende inzicht bestaan in de moleculair biologische processen die leiden tot een Barrett slokdarm.

Om onze resultaten verkregen met patiëntmateriaal te bevestigen en om remmers (in de toekomst geneesmiddelen) te vinden die het ontstaan van een slokdarmkanker tegen gaan hebben we een diermodel nodig. Het model dat het dichtste bij de humane situatie komt, bestaat uit een microchirurgische techniek waarbij slokdarm en darm aan elkaar verbonden worden.

In deze studie zullen we een nieuwe techniek gaan leren waarin gebruik wordt

gemaakt van 2 magneten, in zowel in de slokdarm als in de darm. Op dit moment is alleen het bovengenoemde chirurgische rat model beschikbaar, waarbij de dieren veel ongerief lijden, zowel tijdens als na de operatie. Deze nieuwe methode is sneller, gemakkelijker en minder ingrijpend, wat met name in de periode na de operatie tot veel minder complicaties (stenosen) en gewichtsverlies zal leiden. Dit zal samen met een verminderd aantal dieren waar dysfagie op zal treden voornamelijk in de tweede week na operatie, leiden tot minder uitval na de operatie. Als de nieuwe techniek werkt in muizen en we dezelfde effecten zien na 20 weken post-operatief als in het huidige rattenmodel, zal dit eventueel ook getest kunnen worden in het gangbare rattenmodel.

Afweging door de AMC-UvA DEC: Alternatief model, Vervanging van het gangbare model.

De commissie is positief verrast door deze aanvraag omdat hier door de onderzoeksgroep een alternatief model voor het gangbare, ethisch problematische rattenmodel wordt voorgesteld. Dit kent een hoge mate van ongerief en hoog percentage uitval aan dieren en werd gecodeerd als ernstig ongerief. Het nieuwe model zal als alles goed gaat hooguit matig ongerief geven. Degene die de alternatieve techniek beheerst is hiervoor speciaal uit de USA overgevlogen om de uitvoerenden te begeleiden.

De commissie kan zich vinden in de ethische afweging van de aanvrager:

Het huidige chirurgische model heeft tekortkomingen omdat het microchirurgisch inhechten van de slokdarm aan de darm bijzonder secuur moet gebeuren (om lekkage en post-operatieve vernauwing van de slokdarm te voorkomen). Bij het nieuwe model blijft de maag zijn functie behouden waardoor een normale spijsvertering mogelijk is en minder gewichtsverlies en vernauwing zal optreden. Hierdoor hopen wij de uitval aan dieren te beperken (**Vermindering**) en ook het ongerief dat de dieren ondergaan sterk te verminderen (**Verfijning**). De mogelijke winst die dit model biedt in het ontwikkelen van betere behandelwijzen voor Barrett slokdarmkanker weegt volgens de onderzoeker op tegen de negatieve gevolgen op de gezondheid van de muizen in dit voorgestelde diersmodel. Daarom meent de onderzoeker dat de experimenten ethisch aanvaardbaar zijn.

In het advies van de commissie werden wel de volgende opmerkingen opgenomen:

- 1. Voedsel weghalen gedurende 24 uur is erg lang voor muizen! Volgens ons kan dat een stuk minder lang met toch een schoon jejunum (dunne darm).*
- 2. bij 5.1: WT en BMP4 muizen, wat is daar de reden voor? Wanneer van Harlan, wanneer uit de fok?*
- 3. Carprofen of Meloxicam (NSAID) ipv. Buprenorfine zou de schade van ischemie door magneten kunnen onderdrukken, nu is het natuurlijk zo dat u juist necrose wilt hebben zodat de wand van jejunum en distale oesophagus samensmelten maar mogelijk voorkomt het uitval van dieren door te zware beschadiging. Afhankelijk van de resultaten van de pilot kan dit nog uitgetoet worden.*
- 4. Eveneens afhankelijk van de resultaten van de pilot kan het spasmolyticum Buscopan (Scopolamine + Metamizol, bij kleine knaagdieren 0,2-0,4 ml/dier sc*

volgens GV-Solas) viscerale pijn verlichten.

-5. Voorwaarde: U moet de Proefdierdeskundige op de hoogte stellen van het begin van de experimenten zodat hij/zij het ongerief kan inschatten en dat indien nodig aan de DEC kan terugmelden.

-6. Fasering: De resultaten van het eerste experiment moeten aan de Proefdierdeskundige worden teruggemeld.

De onderzoeker reageerde als volgt op de vragen:

In overleg met de onderzoeker uit de USA hebben we besloten om:

- 1 De muizen niet meer nuchter te zetten 24 uur vooraf, inderdaad omdat ze anders teveel gewicht verliezen en de operatie blijkt ook prima te kunnen wanneer de dieren gewoon hebben gegeten.
- 2 Het is niet nodig om ze hierna op vloeibaar voedsel te zetten. Ze krijgen zelfs direct ook hun voer.
- 3 Een roosterbodem kan achterwege gelaten worden (ivm. werking magneten), de dieren gaan geen zaagsel eten.
- 4 Direct na de operatie is kooiverrijking ook geen probleem.

De vraag over de muizenstam (vraag 2) is eenvoudig te beantwoorden: Er wordt gebruik gemaakt van fokoverschot.

-Injectie anesthesie wordt vervangen door isofluraan anesthesie, injectie NSAID subcutaan en daarna verder isofluraan op de kap (opmerking 3) .

Aangezien er geen viscerale pijn optreedt bij de muizen is de medicatie van een spasmolyticum (opmerking 4 van het advies) niet nodig gebleken.

Casus 2, werkwijze DEC: De fysiologie van de mitochondriale vetzuur β -oxidatie

Vetzuurverbranding is cruciaal tijdens vasten. Indien er niet gegeten wordt, zal er minder suiker in het lichaam beschikbaar zijn. Dit wordt opgevangen door onze vetopslag aan te spreken. Vet is een goede alternatieve energiebron voor ons lichaam. De onderzoekers hebben gevonden dat vetzuurverbranding leidt tot veranderingen van eiwitten in de lever. Er is nog weinig bekend over de functie van deze veranderingen van eiwitten, maar ze lijken een rol te spelen bij diverse processen zoals regulatie van stofwisseling en veroudering. De onderzoekers willen deze verandering van eiwitten verder onderzoeken tijdens vasten. Ze gebruiken daarvoor onder andere muizen met een stoornis in de vetzuurverbranding. Deze groep van erfelijke stofwisselingsziekten wordt klinisch gekenmerkt door lage bloedsuikerspiegels, hartziekte, hartritme stoornissen en skeletspierziekte. De ziekte kan leiden tot coma of onverwachts overlijden (wiegendood). Tot op heden is er weinig bekend over het ontstaan van deze ziekteverschijnselen. Het is daarom onmogelijk om gericht te zoeken naar een behandeling. Meer kennis over deze ziekte is van groot belang, mede omdat er vanaf 2007 een aantal vetzuur verbranding stoornissen opgenomen zijn in de hielprik screening. De JVS muis heeft een defect in de carnitine opname met als gevolg een defect in de vetzuurverbranding. De muis is helemaal vergelijkbaar met de humane variant van deze stofwisselingsziekte, primaire carnitine deficiëntie.

De fok van de homozygote JVS muizen verloopt alleen goed wanneer men carnitine zowel in het drinkwater als in geweekt voer aanbiedt. Blijven de jonge dieren toch achter in gewicht dan wordt carnitine (om het tekort aan te vullen) en glucose (om het dier extra voeding te geven) gedurende enkele dagen per injectie toegediend.

Van belang is verder dat de dieren niet langer dan overnacht geen eten krijgen aangeboden, wel altijd water. De experimenten beginnen dan rond 8 uur 's morgens: op gezette tijden worden een kleine hoeveelheid bloed afgenomen waarna de dieren tenslotte opgeofferd worden en de organen voor bepalingen worden uitgenomen. Hierdoor wordt het totale ongerief niet hoger dan matig.

Op de vraag in het aanmeldingsformulier of er alternatieven voor deze dierproef(ven)zijn (denk aan: vervanging, verfijning of vermindering), heeft de onderzoeker het volgende geantwoord:

Vervanging: Helaas is er voor dit experiment waarbij we willen meten hoe het lichaam reageert op vasten geen goed alternatief. Het feit dat ieder orgaan een andere energiebehoefte heeft is belangrijk in dit experiment. Ook het aanbod van metabolieten uit de verschillende organen is cruciaal en dus de onderlinge relatie tussen de organen. Deze verschillen tussen de diverse organen en hun energiebehoefte speelt ook een grote rol in de pathofysiologie van vetzuuroxidatie stoornissen.

Verfijning: Vasten is helaas nodig om het lichaam afhankelijker te maken van vetzuuroxidatie. Zonder vasten is er geen verhoogde acetylatie van eiwitten in de lever.

Vermindering: Ik heb gekozen voor het gebruik van alleen mannelijke muizen omdat bijvoorbeeld de hypoglycemie die ontstaat na vasten niet hetzelfde is in mannelijke

en vrouwelijke LCAD KO muizen (4.0 ± 0.5 voor man versus 2.4 ± 0.3 voor vrouw). Ik verwacht dat de variatiecoëfficiënt dus zal toenemen bij analyse van beide geslachten in 1 proef.

In deze studie zullen 46 muizen gebruikt worden. Het geschatte ongerief is matig.

Bij de paragraaf met de ethische afweging werd het volgende gesteld:

8.1 Indien van toepassing: hoe kunnen de resultaten van deze studie/dit onderzoek worden geëxtrapoleerd naar de humane situatie?

Acetylatie van eiwitten is een nieuw en uitdagend veld. Er is nog weinig bekend over de regulatie van eiwitfunctie via acetylatie. Acetylatie komt voor in alle organismen inclusief de muis en mens. De resultaten in muizen kunnen dus geëxtrapoleerd worden naar de mens. Sirtuines worden nu beschouwd als zeer interessante en veelbelovende drugtargets. Indien de pathofysiologie van vetzuuroxidatie defecten beter begrepen wordt dan kan dit directe gevolgen hebben voor de manier waarop artsen patiënten met deze ziekten voorlichten en behandelen.

8.2 Wetenschappelijk belang van de hier aangemelde dierproeven.

Dit onderzoek levert mogelijk meer inzicht op in de regulatie en dynamiek van eiwit acetylatie.

8.3 Maatschappelijk belang van de hier aangemelde dierproeven.

Hoewel dit onderzoek in eerste instantie fundamenteel wetenschappelijk is, kunnen nieuwe inzichten in eiwit acetylatie leiden tot de ontwikkeling van nieuwe drugtargets. Sirtuines worden nu beschouwd als zeer interessante en veelbelovende drugtargets. Ons onderzoek kan ook nieuwe inzichten opleveren over de pathofysiologie van vetzuuroxidatie stoornissen in mensen. Sinds 2007 wordt er bij pasgeborene gescreend op een aantal lang-keten vetzuuroxidatie stoornissen. Hierdoor zal naar verwachting de incidentie van deze stoornissen toenemen. Dit zal leiden tot een grotere behoefte aan kennis over de pathofysiologie van deze metabole aandoeningen, met als doel uitleg te kunnen geven over het ziektebeeld en adviezen met betrekking tot vroegtijdige interventies. Uiteindelijk kan deze lijn van onderzoek ook bijdragen aan therapeutische mogelijkheden. Door de neonatale screening zijn er nieuwe onderzoeksinitiatieven en worden patiënten beter gevolgd. Recentelijk was er zelfs de eerste patiëntendag voor vertzuuroxidatiedefecten. Ook ons dieronderzoek is daar gepresenteerd.

8.4 Geef aan waarom het belang van de voorgestelde proeven het gebruik van dieren en de mate van ongerief voor u aanvaardbaar maakt.

Zowel het wetenschappelijke- als het maatschappelijke belang, maakt in onze ogen het matige ongerief voor deze muizen aanvaardbaar.

Hoewel de aanmelding uitgebreide informatie bevatte over de wenselijkheid van deze experimenten voor het wetenschappelijk belang, kwam dit niet goed tot uiting in de bijbehorende vraag in het aanmeldingsformulier. Het maatschappelijk belang (8.3) en mogelijke extrapolatie naar de mens (8.1) werd veel nadruk op gegeven. Juist het wetenschappelijke belang leek de commissie duidelijk, het maatschappelijke belang is wel in potentie aanwezig maar lijkt: "ver weg". In het algemeen heeft men de neiging om het maatschappelijke belang "groot" voor te stellen om dan de balans dieper naar de kant van het belang door te laten slaan.

Ofschoon de aanmelding theoretisch en proeftechnisch goed in elkaar zat heeft de DEC toch als advies "aanhouden" gegeven. Dit betekent dat er geen positief advies wordt gegeven maar dat de aanvrager wel schriftelijke vragen worden gesteld en nadere informatie wordt gevraagd. Er wordt "hoor- en wederhoor" toegepast. De gewijzigde versie van het aanmeldingsformulier wordt opnieuw door de gehele DEC beoordeeld.

De volgende opmerking werd gemaakt:

-Wij vragen ons af of het ongerief niet te hoog is om het in de ethische afweging gegeven maatschappelijke en wetenschappelijke belang te billijken. Begrijpen wij het goed dat het maatschappelijke belang indirect is en voor de verre toekomst?. Uit de summiere en uiterst voorzichtige beantwoording van 8.2 komt niet naar voren dat het wetenschappelijk belang groot zou zijn, waarschijnlijk "voldoende". Kunt u hier specifiekere informatie met name waarom het belang groot zou zijn?

Hierop antwoordt de onderzoeker met een uitgebreider aangeven van het wetenschappelijk en maatschappelijk belang van de aanmelding.

8.1 Indien van toepassing: hoe kunnen de resultaten van deze studie/dit onderzoek worden geëxtrapoleerd naar de humane situatie?

Acetylatie van eiwitten is een belangrijk mechanisme van regulering van cellulaire processen en eiwit-acetylatie is ontregeld in verschillende ziekten, zoals obesitas en Type I diabetes. Eiwit-acetylatie en de genen die betrokken zijn bij de regulering van acetylatie komen voor in alle organismen inclusief de muis en mens. De resultaten die wij in de voorgestelde muizen experimenten verwachten kunnen dus geëxtrapoleerd worden naar de mens. Bovendien, hebben experimenten met muizen waarin acetylatie werd geremd door toediening van chemische stoffen of door het gebruik van transgene muismodellen, er toe geleid dat er klinische trials worden uitgevoerd die erop gericht zijn om de acetylatie status van eiwitten te veranderen. Tevens kunnen de resultaten die uit de voorgestelde experimenten komen er toe leiden dat de pathofysiologie van vetzuuroxidatie defecten beter begrepen wordt. Dit kan directe gevolgen hebben voor de manier waarop artsen patiënten met deze ziekten voorlichten en behandelen.

8.2 Wetenschappelijk belang van de hier aangemelde dierproeven.

Een belangrijke manier van regulering van fysiologische processen in het lichaam is door modificatie van eiwitten in de cel. Met name de fosforylatie van eiwitten is een essentieel cellulair reguleringsmechanisme. Dit reguleringsmechanisme is ontregeld in verschillende ziekten, waaronder kanker. Zeer recent is ontdekt dat acetylatie van eiwitten ook een grote rol speelt bij het ontstaan van ziekten. Daarom worden inmiddels klinische trials uitgevoerd die specifiek als doel hebben de acetylatie van eiwitten aan te pakken. Een aantal voorbeelden zijn terug te vinden in de clinical trial database (<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=sirt1>).

Wij (en anderen) hebben ontdekt dat acetylatie van eiwitten afhankelijk is van de fysiologische staat van het organisme. Tijdens vasten vindt globaal een verhoging van de acetylatie plaats in de lever. Echter, acetylatie van sommige

eiwitten verandert in tegengestelde richting en acetylatie van andere eiwitten verandert helemaal niet. Het is essentieel voor verdere studies naar de ontwikkeling van medicijnen die gericht zijn op veranderingen in acetylatie status, om te weten hoe de acetylatie status verandert van verschillende eiwitten tijdens het ontstaan en verloop van ziekten.

Een ander belangrijk aspect van de hier aangemelde dierproeven is dat er meer inzicht wordt verkregen in de (patho)fysiologie van humane vetzuuroxidatiestoornissen. Deficiënties in carnitine metabolisme zijn nog onvolledig begrepen, daarom is de ontwikkeling en de bestudering van muismodellen die deze ziekten nabootsen belangrijk. Wij gebruiken hiervoor de JVS muis, dat een goed model is voor humane carnitine deficiëntie.

8.3 Maatschappelijk belang van de hier aangemelde dierproeven.

Hoewel dit onderzoek in eerste instantie fundamenteel wetenschappelijk is, kunnen nieuwe inzichten in eiwit acetylatie leiden tot de ontwikkeling van nieuwe behandelingen. Zoals in 8.2 aangegeven worden medicijnen in mensen uitgetest die acetylatie van eiwitten als doel hebben. De voorgestelde dierproeven zullen meer inzicht geven over hoe medicijnen die gericht zijn op eiwit-acetylatie het ziekte verloop kunnen veranderen. Wij richten ons met name op metabole ziekten en verwachten dat de voorgestelde experimenten een bijdrage kunnen leveren aan de ontwikkeling van behandelingen tegen deze ziekten.

Op grond van de extra informatie heeft de DEC positief geadviseerd over het voorgenomen onderzoek.

-Wij vragen ons af of het ongerief niet te hoog is om het in de ethische afweging gegeven maatschappelijke en wetenschappelijke belang te billijken. Begrijpen wij het goed dat het maatschappelijke belang indirect is en voor de verre toekomst?. Uit de summere en uiterst voorzichtige beantwoording van 8.2 komt niet naar voren dat het wetenschappelijk belang groot zou zijn, waarschijnlijk "voldoende". Kunt u hier specifiekere informatie met name waarom het belang groot zou zijn?

Hierop antwoordt de onderzoeker met een uitgebreider aangeven van het wetenschappelijk en maatschappelijk belang van de aanmelding.

8.1 Indien van toepassing: hoe kunnen de resultaten van deze studie/dit onderzoek worden geëxtrapoleerd naar de humane situatie?

Acetylatie van eiwitten is een belangrijk mechanisme van regulering van cellulaire processen en eiwit-acetylatie is ontregeld in verschillende ziekten, zoals obesitas en Type I diabetes. Eiwit-acetylatie en de genen die betrokken zijn bij de regulering van acetylatie komen voor in alle organismen inclusief de muis en mens. De resultaten die wij in de voorgestelde muizen experimenten verwachten kunnen dus geëxtrapoleerd worden naar de mens. Bovendien, hebben experimenten met muizen waarin acetylatie werd geremd door toediening van chemische stoffen of door het gebruik van transgene muismodellen, er toe geleid dat er klinische trials worden uitgevoerd die erop gericht zijn om de acetylatie status van eiwitten te veranderen.

Tevens kunnen de resultaten die uit de voorgestelde experimenten komen er toe leiden dat de pathofysiologie van vetzuuroxidatie defecten beter begrepen wordt. Dit kan directe gevolgen hebben voor de manier waarop artsen patiënten

met deze ziekten voorlichten en behandelen.

8.2 Wetenschappelijk belang van de hier aangemelde dierproeven.

Een belangrijke manier van regulering van fysiologische processen in het lichaam is door modificatie van eiwitten in de cel. Met name de fosforylatie van eiwitten is een essentieel cellulair reguleringsmechanisme. Dit reguleringsmechanisme is ontregeld in verschillende ziekten, waaronder kanker. Zeer recent is ontdekt dat acetylatie van eiwitten ook een grote rol speelt bij het ontstaan van ziekten. Daarom worden inmiddels klinische trials uitgevoerd die specifiek als doel hebben de acetylatie van eiwitten aan te pakken. Een aantal voorbeelden zijn terug te vinden in de clinical trial database (<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=sirt1>).

Wij (en anderen) hebben ontdekt dat acetylatie van eiwitten afhankelijk is van de fysiologische staat van het organisme. Tijdens vasten vindt globaal een verhoging van de acetylatie plaats in de lever. Echter, acetylatie van sommige eiwitten verandert in tegengestelde richting en acetylatie van andere eiwitten verandert helemaal niet. Het is essentieel voor verdere studies naar de ontwikkeling van medicijnen die gericht zijn op veranderingen in acetylatie status, om te weten hoe de acetylatie status verandert van verschillende eiwitten tijdens het ontstaan en verloop van ziekten.

Een ander belangrijk aspect van de hier aangemelde dierproeven is dat er meer inzicht wordt verkregen in de (patho)fysiologie van humane vetzuuroxidatiestoornissen. Deficiënties in carnitine metabolisme zijn nog onvolledig begrepen, daarom is de ontwikkeling en de bestudering van muismodellen die deze ziekten nabootsen belangrijk. Wij gebruiken hiervoor de JVS muis, dat een goed model is voor humane carnitine deficiëntie.

8.3 Maatschappelijk belang van de hier aangemelde dierproeven.

Hoewel dit onderzoek in eerste instantie fundamenteel wetenschappelijk is, kunnen nieuwe inzichten in eiwit acetylatie leiden tot de ontwikkeling van nieuwe behandelingen. Zoals in 8.2 aangegeven worden medicijnen in mensen uitgetest die acetylatie van eiwitten als doel hebben. De voorgestelde dierproeven zullen meer inzicht geven over hoe medicijnen die gericht zijn op eiwit-acetylatie het ziekte verloop kunnen veranderen. Wij richten ons met name op metabole ziekten en verwachten dat de voorgestelde experimenten een bijdrage kunnen leveren aan de ontwikkeling van behandelingen tegen deze ziekten.

Op grond van deze informatie heeft de DEC positief geadviseerd over het voorgenomen onderzoek.

**AANMELDINGSFORMULIER
DIERPROEVEN
(versie juni 2004)**

PROTOCOL NUMMER:	ONTVANGEN 1e Versie: 2e Versie:
-------------------------	--

1. Algemene gegevens.

1.1 Titel.

(uniek, betreft uitsluitend de hieronder aangemelde dierproeven)

1.2 Onderzoekinstituut (indien van toepassing):

Thema:

1.3 Indien het onderzoek het maken van genetisch gemodificeerde muizen betreft, vermeld dan het nummer van de vergunning van het Ministerie van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij (BBD-nummer).

2. Uitvoerende onderzoekers(s)

2.1 Naam :

Opleiding:

Tel. Nr :

Kamernummer :

e-mail :

2.2 Organisatorische werkeenheid.

Naam afdeling :

Adres :

Kostenplaatsnummer :

2.3 Overige medewerkers.

Naam	Tel	Opleiding	Art 9/Art 12

3. Gegevens over het doel van de dierproeven.

3.1 **Uiteindelijk doel** (doelstelling van de onderzoekslijn).

3.2 **Direct doel van de hieronder aangemelde dierproeven.**
(In voor leken toegankelijk taalgebruik)

3.3 **Vraagstelling(en) van het hier aangemelde onderzoek met event. deelvragen.**
(duidelijk formuleren)

3.4 **Is dit een pilot-experiment, nieuw onderzoek of een onderdeel van lopend onderzoek** (DEC-nummers noemen)?

3.5 **Is hier sprake van (contract) research op verzoek van de industrie?**

-Zo ja , is er een publicatiebeleid afgesproken met de sponsor?
(nb.: het recht om te publiceren mag niet blijvend worden uitgesloten) .

-Bent u vrij om de onderzoeksresultaten openbaar te maken ?

3.6 **Welke resultaten of overwegingen hebben geleid tot het ontwerpen van deze experimenten?**

4 Beschrijving van het experiment.

4.1 **Proefopzet.**

Het is belangrijk om de proefopzet zodanig te beschrijven dat het duidelijk wordt hoe met de gekozen proefopzet de vraagstelling(en) kan (kunnen) worden beantwoord en welke rol de verschillende experimentele groepen daarbij spelen. Vermeld in elk geval:

* de structuur van het experiment (deels schematisch)

* experimentele condities (onafhankelijke variabelen) **per proefgroep**

* de te meten parameters (afhankelijke variabelen) **per proefgroep**

* de benodigde aantallen proefdieren **per proefgroep**

(inclusief de extra aantallen die men nodig

NB: werkprotocol ARIA mag niet afwijken van de hier beschreven dierproef

4.2 Geef een statistische argumentatie van de gekozen proefopzet en van de gekozen grootte van de experimentele groepen.

4.3 Anaesthesie.

(techniek, middel, wijze van toediening, dosering: volledige beschrijving)

4.4 Pijnbestrijding.

(middel, wijze van toediening, dosering; postoperatief: bij exp met wakkere dieren; etc)

4.5 Wijze van termineren (volledige beschrijving).

5.1 Omschrijving te gebruiken diersoort(en) per experiment en/of per experimenteergroep.

	Exp. 1	Exp. 2	Exp. 3
Diersoort			
Aantal			
Stam			
Geslacht			
<u>Leeftijd</u>range			
Gewicht range			
Microb.status(*)			
Herkomst			
Lokatie			
Huisvesting (**)			
Barrière (***)			

(*) bij aanschaf: conventioneel/SPF/CRF/GB/GF

(**) kooitype (2/3/4/metabole) of afmetingen per kooi, evt afwijkende maat, individueel, dag/nacht ritme, controle, handelingen, verzorging, etc

(***) D1/D2/quarantaine/ conventioneel.

5.2 Periode waarin de dierproeven zullen worden uitgevoerd (maximaal 4 jaar).

Startdatum :

Afronding :

(N.B. De aanmelding moet binnen 1 jaar na goedkeuring starten, anders moet het protocol opnieuw worden ingediend bij de ODP-leider en de DEC.)

5.3 Plaats van uitvoering van het experiment.

6 Schatting van het ongerief.

6.1 Te verwachten risico van ongerief.

(noem **alle** aspecten per experimentele handeling en ook ongerief ten gevolge van de handeling)

Exp. handelingen	Groep Nummer	Kwalificatie ongerief Gering Gering tot matig Matig Matig tot ernstig Ernstig	Duur

6.2 Hoe ernstig schat u het cumulatieve ongerief voor het dier, rekening houdend met factoren als behandeling, frequentie, tijdsduur, herhaling etc. (evt per groep/experiment)?

6.3 Is er een kans op complicaties en/of bijkomende onbedoelde risico's van ongerief? Zo ja welke?

6.4 Hoe lang zit het dier in een proef, gerekend vanaf de eerste handeling/ingreep aan het dier?

6.5 Welke parameters en met welke frequentie moeten worden bijgehouden om het ongerief in te schatten?

(bv. Gewicht, eetlust,temperatuur,gedragskenmerken(bv manier van bewegen, afzondering, uiterlijke kenmerken (bv neus, bek, ogen, huid, haren ogen, houding), ademhaling, geboorte, nestgrootte zie o.a. code of practice: welzijnsbewaking))

7. Alternatieven/Beargumenteren van de proefopzet.

(Volgens artikel 10, lid 1 van de Wet op de Dierproeven is het verboden een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook anders dan door middel van een dierproef kan worden bereikt.)

7.1 Zijn er alternatieven (denk aan: vervanging, verfijning of vermindering) voor deze dierproef(ven)?

Zo ja, waarom niet gebruikt.

7.2 Wat wordt gedaan om eventuele pijn, stress of ander ongerief te verminderen/voorkomen?

7.3 Op welke indicatie worden de dieren voortijdig gedood? (Noem indien van toepassing de vastgestelde humane eindpunten)

- 7.4 Kunnen dieren (door anderen) worden hergebruikt?**
- 7.5 Beargumenteer de keuze van de gebruikte diersoort(en).**
- 7.6 Geef per experimenteergroep een schatting van het aantal proefdieren dat uitvalt**
(i.v.m. voortijdig overlijden, mislukken van het exp, etc) **en beargumenteer deze schatting.**
- 8 Ethische afweging.**
- 8.1 Indien van toepassing: hoe kunnen de resultaten van deze studie/dit onderzoek worden geëxtrapoleerd naar de humane situatie?**
- 8.2 Wetenschappelijk belang van de hier aangemelde dierproeven.**
- 8.3 Maatschappelijk belang van de hier aangemelde dierproeven.**
- 8.4 Geef aan waarom het belang van de voorgestelde proeven het gebruik van dieren en de mate van ongerief voor u aanvaardbaar maakt**
- 9. U wordt verzocht een voor ieder begrijpelijke Nederlandse samenvatting van uw voorgenomen onderzoek te geven. Deze samenvatting van ten hoogste 200 woorden dient in ieder geval informatie te geven over:**
- vraagstelling en methodiek,
 - direct en/of indirect nut voor de gezondheid,
 - soort en verwacht aantal te gebruiken dieren,
 - ongerief van het dier

TITEL (in helder Nederlands)

Tekst van de samenvatting:

10. Codering registratie dierproeven

(zie voor de coderingen de bijgevoegde tabel aan het einde van het aanmeldingsformulier)

		Exp Groep 1
1	BIJZONDERHEID DIER	
2	DIERSOORT	
3	HERKOMST DIEREN	
4	AANTAL DIEREN	
5	DOEL VAN DE PROEF	
6	BELANG VAN DE PROEF	
7	WETTELIJKE BEPALINGEN	
8	TOXICOLOGISCH INCL. VEILIGHEIDSONDERZOEK	
9	BIJZONDER TECHNIEKEN	
10	ANAESTHESIE	
11	PIJNBESTRIJDING POSTOPERATIEF OF OP ANDER TIJDSTIP	
12	MATE VAN ONGERIEF**	
13	TOESTAND VAN HET DIER NA EINDE VAN DE PROEF	

** Mate van ongerief moet achteraf gescoord worden en weergegeven worden in de welzijnsevaluatie

Akkoord ODP-leider*

Datum:

Handtekening:

***de aanmelding moet ingeleverd worden bij de ODP-leider**

DATUM:	Verantwoordelijke artikel 9 functionaris(sen) (is indiener AIO, dan ook naam en handtekening begeleider)
	NAAM: HANDTEKENING: