

	<b>Dossier: AVD10800202216539</b>	
		<b>Aanwezig</b>
<b>1</b>	<b>NTS</b>	<b>X</b>
<b>2</b>	<b>Aanvraagformulier</b>	<b>X</b>
<b>3</b>	<b>Projectvoorstel</b>	<b>X</b>
<b>4</b>	<b>Bijlage beschrijving dierproeven</b>	<b>X</b>
<b>5</b>	<b>DEC-advies</b>	<b>X</b>
<b>6</b>	<b>Ontvangstbevestiging</b>	<b>X</b>
	<b>Evt. Vragen CCD aan aanvrager</b>	<b>n.v.t.</b>
	<b>Evt. antwoorden aanvrager</b>	<b>n.v.t.</b>
<b>7</b>	<b>Beschikking en vergunning</b>	<b>X</b>

## NIET-TECHNISCHE PROJECTSAMENVATTING

Naam van het project	Het fokken van muizen met een genetische verandering
NTS-identificatiecode	NTS-NL-014616 v.1, 28-02-2023
Land	Nederland
Taal	nl
Duur van het project, uitgedrukt in maanden.	60
Trefwoorden	fokken muizen genetisch
Doel(en) van het project	Instandhouding van kolonies van bestendig genetisch gewijzigde dieren, niet gebruikt in andere procedures

## DOELSTELLINGEN EN VERWACHTE VOORDELEN VAN HET PROJECT

Beschrijf de doelstellingen van het project (bijvoorbeeld het aanpakken van bepaalde wetenschappelijke onduidelijkheden, of wetenschappelijke of klinische behoeften).	<p>Genetisch aangepaste muizen zijn onmisbaar bij sommige typen van onderzoek naar ziekten bij mensen. Zo'n genetisch veranderde muis staat dan model voor menselijke ziekten. Deze modellen kunnen belangrijke informatie leveren over het verloop van de ziekte en behandelmethoden die uiteindelijk de patiënt ten goede komen. Het doel van deze aanvraag is om dieren te fokken met een genetisch ingebouwde ziekte of kenmerken van een ziekte.</p> <p>Kenmerkend voor deze genetische veranderingen is dat ze door de aard van de ziekte al ongerief kunnen veroorzaken. Dat wil dus zeggen: de dieren kunnen er al last van hebben voordat er dierproeven met de dieren worden gedaan. Voorbeelden hiervan zijn stammen die gefokt worden als diermodel voor suikerziekte (diabetes) of overgewicht (obesitas).</p>
Welke potentiële voordelen kan dit project opleveren? Leg uit hoe de wetenschap vooruit kan worden geholpen of mensen, dieren of het milieu uiteindelijk voordeel kunnen hebben bij het project. Maak, waar van toepassing, een onderscheid tussen voordelen op korte termijn (binnen de looptijd van het project) en voordelen op lange termijn (die mogelijk pas worden bereikt nadat het project is afgerond).	<p>De grote kracht van deze modellen is dat er onderzoek gedaan kan worden naar de bijdrage van één bepaald gen. Bestudering van de gemaakte diermodellen kan op de langere termijn leiden tot meer inzicht in hoe een ziekte zich ontwikkelt en tot onderzoek naar nieuwe behandelmethoden. Het belang van het project is om dieren te fokken die bijdragen aan het onderzoek naar velerlei ziekten en belangrijke biologische processen. Op termijn kan dit leiden tot een verbetering van de behandeling van ziekten bij mensen.</p>

**VOORSPELDE SCHADE**

<p>In welke procedures worden de dieren gewoonlijk gebruikt (bijvoorbeeld injecties, chirurgische procedures)? Vermeld het aantal en de duur van deze procedures.</p>	<p>In sommige foklijnen kan het vaststellen of de juiste genetische informatie gewijzigd is niet gecombineerd worden met een normale manier om het dier identificeerbaar te maken. Dan zal de aparte behandeling (veelal bloedafname) leiden tot licht ongerief.</p>					
<p>Wat zijn de verwachte gevolgen/nadelige effecten voor de dieren, bijvoorbeeld pijn, gewichtsverlies, inactiviteit/verminderde mobiliteit, stress, abnormaal gedrag, en wat is de duur van die effecten?</p>	<p>Van sommige genetisch veranderde lijnen zullen de nakomelingen kenmerken vertonen van ziekte, zoals bijvoorbeeld diabetes. Andere dieren kunnen bijvoorbeeld een risico lopen op verschijnselen als kanker, epilepsie of hartfalen.</p>					
<p>Welke soorten en aantallen dieren zullen naar verwachting worden gebruikt? Wat zijn de verwachte ernstgraden en de aantallen dieren in elke ernstcategorie (per soort)?</p>	<p>Soort:</p>	<p>Totaal aantal</p>	<p>Geraamde aantallen naar ernstgraad</p>			
			<p>Terminaal</p>	<p>Licht</p>	<p>Matig</p>	<p>Ernstig</p>
	<p>Muizen (Mus musculus)</p>	<p>10000</p>	<p>0</p>	<p>9000</p>	<p>1000</p>	<p>0</p>
<p>Wat gebeurt er met de dieren die aan het einde van de procedure in leven worden gehouden?</p>	<p>Soort:</p>	<p>Geraamd aantal te hergebruiken, in het habitat-/houderijsysteem terug te plaatsen of voor adoptie vrij te geven dieren</p>				
		<p>Hergebruikt</p>		<p>Teruggeplaatst</p>		<p>Geadopteerd</p>
<p>Geef de redenen voor het geplande lot van de dieren na de procedure.</p>	<p>De dieren zullen na de fok gebruikt worden voor onderzoek dat beschreven wordt in andere vergunde onderzoeksprojecten. Inherent aan het fokken van proefdieren is dat niet bruikbare dieren (niet de juiste genetische kenmerken of overtollig) worden gedood zonder te zijn gebruikt voor experimenten. Dit aantal zal zoveel mogelijk beperkt worden door een geschikte fokstrategie te kiezen.</p>					

## TOEPASSING VAN DE DRIE V'S

### 1. Vervanging

Beschrijf welke diervrije alternatieven op dit gebied voorhanden zijn en waarom zij niet voor het project kunnen worden gebruikt.

Het bestuderen van de effecten van genetische veranderingen is van groot belang voor het begrijpen van de ontwikkeling van organen, ziekten, biologische processen en eventuele therapie. Dit zal in veel gevallen eerst in vitro (dat wil zeggen in weefsel of cellen, buiten het lichaam) worden gedaan, maar daarna is de stap naar in vivo onderzoek (in een levend organisme) nodig om de effecten op dat niveau te bestuderen. Het gebruik van de dieren in een onderzoeksproject zal bij het aanvragen van een vergunning daarvoor apart worden beoordeeld.

### 2. Vermindering

Leg uit hoe de aantallen dieren voor dit project zijn bepaald. Beschrijf de stappen die zijn genomen om het aantal te gebruiken dieren te verminderen en de beginselen die zijn gebruikt bij het opzetten van de studies. Beschrijf, waar van toepassing, de praktijken die gedurende het hele project zullen worden toegepast om het aantal dieren die in overeenstemming met de wetenschappelijke doelstellingen werden gebruikt, tot een minimum te beperken. Deze praktijken kunnen bijvoorbeeld bestaan uit proefprojecten, computermodellen, het delen van weefsel en hergebruik.

Er worden alleen dieren gefokt die nodig zijn voor experimenten en niet bij commerciële proefdierfokkers verkrijgbaar zijn, of die nodig zijn voor het in stand houden van een in de nabije toekomst benodigde foklijn. Zo wordt voorkomen dat er dieren gefokt worden die uiteindelijk niet gebruikt worden in een onderzoek.

### 3. Verfijning

Geef voorbeelden van de specifieke maatregelen (bv. verscherpte monitoring, postoperatieve behandeling, pijnbestrijding, training van dieren) die in verband met de procedures moeten worden genomen om de welzijnskosten (schade) voor de dieren tot een minimum te beperken. Beschrijf de mechanismen om gedurende de looptijd van het project nieuwe verfijningstechnieken in gebruik te nemen.

Elke foklijn die te maken kan krijgen met ongerief kan op een specifieke wijze gehuisvest worden of behandeld worden, zodat het ongerief voorkomen wordt of tot een minimum beperkt wordt. Op deze manier willen we ook nieuwe foklijnen analyseren waarvan bekend is dat er ongerief in kan optreden. Dit om zo snel mogelijk maatregelen te kunnen nemen om dit ongerief te voorkomen of te minimaliseren. In alle gevallen zal het fokken in overleg met de onderzoeker worden gestart zodat a) het ongerief beperkt blijft b) de meeste dieren de gewenste genetische verandering hebben c) het ongerief bij fokouders afwezig of minimaal is en d) zo min mogelijk dieren niet gebruikt kunnen worden. Afnemen van weefsel om de genetische verandering te controleren zal zo veel mogelijk gecombineerd worden met de oorknip voor identificatie. Alleen als het voor het vast stellen van de genetische verandering noodzakelijk is, zal dit middels een aparte handeling (bloedafname) gedaan worden.

Licht de keuze van de soorten en de bijbehorende levensstadia toe

Muizen zijn dieren die bij uitstek model kunnen staan voor bestudering van genetische factoren, eiwitten en celtypen die een rol spelen bij ziekte en ontwikkeling van ziekte bij mensen. Daarnaast is er zeer veel ervaring mee opgedaan en is de kennis van deze diersoorten - ook op genetisch gebied - zeer groot.

**VOOR EEN BEOORDELING ACHTERAF GESELECTEERD PROJECT**

Project geselecteerd voor BA?	nee
Termijn voor BA	
<b>Reden voor de beoordeling achteraf</b>	
Bevat ernstige procedures	
Maakt gebruik van niet-menselijke primaten	
Andere reden	
Toelichting van de andere reden voor de beoordeling achteraf	

**AANVULLENDE VELDEN**

Link naar de eerdere versie van de NTS buiten het EC-systeem	
--	--



## Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

- U bent van plan om één of meerdere dierproeven uit te voeren.
- Met dit formulier vraagt u een vergunning aan voor het project dat u wilt uitvoeren. Of u geeft aan wat u in het vergunde project wilt wijzigen.
- Meer informatie over de voorwaarden vindt u op de website [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl) of in de toelichting op de website.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

### 1 Gegevens aanvrager

1.1 Heeft u een deelnemernummer van de NVWA?  
*Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.*

Ja > Vul uw deelnemernummer in 10800  
 Nee > U kunt geen aanvraag doen

1.2 Wat voor aanvraag doet u?

Nieuwe aanvraag > Ga verder met vraag 1.3  
 Wijziging > Vul hiernaast het AVD nummer van uw vergunde project in en ga verder met vraag 2.1  
 Melding > Vul hiernaast het AVD nummer van uw vergunde project in en ga verder met vraag 2.2

1.3 Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.

Naam instelling of organisatie	Universiteit Utrecht			
Titel, voorletters en achternaam van de portefeuillehouder	Titel	Voorletters	Achternaam	<input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw
E-mailadres contactpersoon	info@ivd-utrecht.nl			

Titel, voorletters en achternaam van de diens gemachtigde (indien van toepassing)	Titel	Voorletters	Achternaam	<input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw
E-mailadres gemachtigde	n.v.t.			

Vul de gegevens van het postadres in.

Straat en huisnummer	Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht		50
Postcode en plaats	3584CJ	UTRECHT	
Postbus, postcode en plaats	80125	3508TC	UTRECHT

1.4 Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.

(Titel) Naam en voorletters		<input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
Functie		
Afdeling	Gemeenschappelijk Dieren laboratorium	
Telefoonnummer		

1.5	<i>(Indien van toepassing)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	E-mailadres	[REDACTED]	<input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
		(Titel) Naam en voorletters		
		Functie		
		Afdeling		
1.6	<i>(Indien van toepassing)</i> Vul hier de gegevens in van de persoon aan wie de portefeuillehouder de verantwoordelijkheid inzake de algemene uitvoering van het project en de overeenstemming daarvan met de projectvergunning heeft gedelegeerd.	E-mailadres		<input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
		(Titel) Naam en voorletters		
		Functie		
		Afdeling		
1.7	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de Instantie voor Dierenwelzijn	Telefoonnummer	030-2531569	
		E-mailadres	info@ivd-utrecht.nl	
1.8	Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?	<input type="checkbox"/> Ja > <i>Stuur dan het ingevulde formulier Melding Machtiging mee met deze aanvraag</i> <input checked="" type="checkbox"/> Nee		

## 2 Over uw aanvraag

2.1	Gaat uw aanvraag over een <i>wijziging</i> op een vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn?	<input checked="" type="checkbox"/> Nee > Ga verder met vraag 3  <input type="checkbox"/> Ja > Geef hier onder kort de wijziging en de onderbouwing daarvan weer. Geef in de originele formulieren (niet-technische samenvatting, projectvoorstel en bijlage dierproeven) duidelijk aan (bij voorbeeld in een andere kleur) waar de projectaanvraag wijzigt. Ga daarna verder met vraag 6.
2.2	Gaat uw aanvraag over een <i>melding</i> op een vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn?	<input checked="" type="checkbox"/> Nee > Ga verder met vraag 3  <input type="checkbox"/> Ja > Geef hier onder weer wat deze melding inhoudt en ga verder met vraag 6

## 3 Over uw project

3.1	Wat is de geplande start- en einddatum van het project?	Startdatum	1 - 1 - 2023
		Einddatum (t/m)	1 - 1 - 2028
3.2	Wat is de titel van het project?	Het fokken van genetisch gewijzigde muizen en ratten	
3.3	Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?	Het fokken van muizen en ratten met een genetische verandering.	
3.4	Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) van voorkeur?	Naam DEC	DEC Utrecht
		Postadres	Postbus 85500 3508 GA Utrecht
		E-mailadres	dec-utrecht@umcutrecht.nl

## 4 Factuurgegevens

4.1 (indien factuuradres afwijkt van de gegevens uit vraag 1.3) Vul de gegevens van het factuuradres in.

Naam: UU-ASC		Afdeling:
Straat:		Huisnummer:
Postcode:	Plaats:	
Postbus: 80.011	Postcode: 3508TA	Plaats: UTRECHT
E-mail: asc.factuur@uu.nl		

4.2 (optioneel) Vul hier het ordernummer van de instelling in.

Ordernummer:  
CB.841910.3.01.011

## 5 Checklist bijlagen

5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?

Verplicht

Projectvoorstel      Aantal bijlage(n) dierproeven

Niet-technische samenvatting

Overige bijlagen, indien van toepassing

Melding Machtiging

## 6 Ondertekening

6.1 Print het formulier uit, onderteken het en stuur het inclusief bijlagen via de beveiligde e-mailverbinding naar de CCD en per post naar de Centrale Commissie Dierproeven (voor adresgegevens zie website)

Ondertekening door de portefeuillehouder namens de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.8). De ondergetekende verklaart:

- dat het projectvoorstel is afgestemd met de Instantie voor Dierenwelzijn.
- dat de personen die verantwoordelijk zijn voor de opzet van het project en de dierproef, de personen die de dieren verzorgen en/of doden en de personen die de dierproeven verrichten voldoen aan de wettelijke eisen gesteld aan deskundigheid en bekwaamheid.
- dat de dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU, behalve in het voorkomende geval de in onderdeel C van de bijlage bij het bij de aanvraag gevoegde projectvoorstel gemotiveerde uitzonderingen.
- dat door het ondertekenen van dit formulier de verplichting wordt aangegaan de leges te betalen voor de behandeling van de aanvraag.
- dat het formulier volledig en naar waarheid is ingevuld.

Naam

Functie

Plaats

Utrecht

Datum

25-10-2022

Handtekening

[Handtekening is volledig zwart gemaakt]



## Formulier

### Projectvoorstel dierproeven

- Dit formulier gebruikt u om uw projectvoorstel van de dierproeven te schrijven
- Bij dit formulier hoort de bijlage Beschrijving dierproeven. Per type dierproef moet u deze bijlage toevoegen.
- Meer informatie vindt u in de 'Toelichting op de te gebruiken formulieren voor de aanvraag van een projectvergunning' op de website [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

### 1 Algemene gegevens

1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	10800
1.1 Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Universiteit Utrecht
1.3 Vul de titel van het project in.	Het fokken van genetisch gewijzigde muizen

### 2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project?  <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> 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 2.1 aangekruiste categorieën.

Genetisch gewijzigde dieren zijn vandaag de dag een onmisbaar gereedschap voor (diepte)exploratie van (patho)fysiologische processen en voor bewijsvoering van hypothesen. Fokken van deze dieren is een noodzaak voor de uitvoering van experimenten waarin de functie van de al dan niet gemuteerde genen onderzocht wordt. Veel onderzoekers in ons instituut zijn afhankelijk van de beschikbaarheid van genetisch gemodificeerde muismodellen om belangrijke vragen te beantwoorden in hun onderzoeksveld. In een aantal gevallen zal de genetische wijziging kunnen leiden tot ongerief voor het dier.

Dit wordt ook erkend in de Wet op de Dierproeven, art. 1, lid a. Dit betreft de dieren die nodig zijn voor de instandhouding van kolonies genetisch gewijzigde dieren van bestendige lijnen met een beoogd pathologisch fenotype en die als gevolg van dat pathologisch fenotype pijn lijden, angst of blijvende schade hebben ondervonden. Het beoogde doel waarvoor de lijn wordt gefokt, wordt niet nader geregistreerd. Uitgesloten zijn alle dieren die nodig waren voor het scheppen van de nieuwe genetisch gewijzigde lijn alsook die werden gebruikt in andere procedures (dan het scheppen van een dergelijke lijn). De nakomelingen van een nieuwe lijn vallen hier wel onder omdat de fok wordt beschouwd als een fok met ongerief totdat er na twee generaties uit de bestendige lijn blijkt dat er geen sprake is van ongerief. Genetisch gewijzigde dieren die het risico met zich meedragen voor het ontwikkelen van een pathologisch fenotype (zoals vroegtijdige ontwikkeling van ziekten of tumoren) worden, ongeacht de toegepaste verfijning, (zoals het huisvesten achter barrières of het selecteren/doden op jonge leeftijd) beschouwd als fok met ongerief. Een uitzondering hierop zijn genetisch gewijzigde lijnen die een specifieke, opzettelijke interventie vereisen om genexpressie te induceren (zoals chemische inductie, kruisen van Cre- met Lox-dieren). Deze lijnen kunnen worden beschouwd als een genetisch gewijzigde lijn met een niet-pathologisch fenotype tot het moment dat er een opzettelijke inductie van genexpressie plaatsvindt.

Daarnaast valt de procedure van het genotypen, voor zover die niet plaats vindt in combinatie met identificatie (oorknip, teenknip) onder de definitie van een dierproef en is als zodanig vergunningsplichtig.

Daarom achten wij het proces “fokken van proefdieren” en het op die wijze beschikbaar stellen van genetisch gewijzigde proefdieren voor wetenschappelijk onderzoek een essentieel onderdeel van vele proefdierstudies.

Wij hebben gekozen voor een algemene aanvraag, in plaats van telkens een bijlage met fok met ongerief die onderzoekers aan hun eigen aanvraag moeten toevoegen. Het grote voordeel van deze centrale aanvraag is dat hierin de fok van alle lijnen geregeld wordt en de regie in handen van de fokcoördinator ligt.

Binnen onze faciliteit worden tussen de 50 en 100 foklijnen gefokt, waarvan het merendeel genetisch gewijzigd is. Jaarlijks stoppen er lijnen en komen er andere lijnen bij. Verscheidene personen binnen onze organisatie zijn betrokken bij de besluitvorming over starten/stoppen van nieuwe lijnen.

-Het starten van nieuwe foklijnen, het aanhouden en het uitbreiden van de fok van een bepaalde lijn gebeurt alleen als een CCD aanvraag, waarin deze lijn zou kunnen worden gebruikt, vergund is of indien er aantoonbaar zicht is op door- of voortgang van een project bijvoorbeeld op basis van een CCD-projectvergunning of goedkeuring van het project door een subsidiërende instantie of wetenschapscommissie. In de IvD worden vervolgens de protocollen, waarin de betreffende lijn gebruikt zal worden, gedetailleerd besproken. Uiteindelijk geeft de IvD fiat voor de start van de voorgenomen nieuwe fok of fokuitbreiding.

- Er zijn verscheidene fokunits die beheerd worden door fokbeheerders die de dagelijkse taken nodig voor het fokken van dieren uitvoeren. Er is overleg tussen biotechnici, de fokcoördinatoren en waar nodig de IvD over wijzigingen in de fok. De ervaring van fokbeheerders met specifieke foklijnen wordt ingezet om de productie af te stemmen op de vraag naar het aantal dieren uit die foklijn.

Regelmatig wordt overlegd met onderzoekers of de fokstrategie nog voldoet, zodat er niet te veel of te weinig dieren geproduceerd worden, passend bij de vraag naar een bepaalde lijn. Daar waar mogelijk worden lijnen gestopt of gecryopreserveerd (in overleg met de onderzoekers) voor later gebruik om niet onnodig dieren te fokken en onnodige genetische drift te voorkomen. Dit wordt actief gestimuleerd als een foklijn langer dan 6 maanden niet gebruikt wordt en er geen uitzicht is op hernieuwd gebruik binnen één jaar. Dit is in lijn met het beleid aanschaf en fok van proefdieren van de IvD Utrecht [Aanschaf en fok van proefdieren | Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht \(ivd-utrecht.nl\)](#) ( Minimaal één keer per jaar zal

van alle foklijnen gecontroleerd worden hoeveel dieren gebruikt zijn in experimenten. Dit zal worden besproken met belanghebbenden en van lijnen met een laag gebruik wordt bekeken of ze gestopt kunnen worden of ingevroren. Dit beleid is gericht op het voorkomen van een fokoverschot. Het invriezen van lijnen wordt door onze faciliteit uitbesteed aan firma's met voldoende ervaring met invriezen en rederiveren van foklijnen.

### 3.2 Doel

3.2.1 Beschrijf het directe en het uiteindelijke doel van het project. Beschrijf de bijdrage van het behalen van het directe doel aan het uiteindelijke doel.

- Indien het directe doel bestaat uit verschillende subdoelstellingen, benoem deze dan hier.

Het doel van deze aanvraag is het houden van (1) foklijnen met ongerief (pathologisch fenotype), (2) de eerste twee generaties van nieuwe foklijnen waarvan nog niet duidelijk is of er sprake is van fok met ongerief en (3) foklijnen waarbij de genotypering niet samenvalt met de identificatie. Voor deze laatste groepen is een vergunning nodig (zie ook 3.1). Het pathologisch fenotype betreft in de meeste gevallen het aspect dat onderdeel vormt van de wetenschappelijke vraagstelling. Dit geeft het belang van het fokken van een dergelijke foklijn aan. Overigens achten wij de kans laag dat er nieuwe foklijnen met een aangetast fenotype (leidend tot ongerief) bij komen die zullen worden aangehouden.

3.2.2 Hoe wordt de haalbaarheid van het directe doel gewaarborgd?

Het GDL heeft al meer dan 20 jaar ervaring met het fokken van muizen. Om een goede microbiologische status van de fokdieren te kunnen blijven garanderen is de fokafdeling sinds een jaar verplaatst naar een externe locatie waar onze medewerkers hun werkzaamheden hebben voortgezet. Fokmedewerkers houden zich uitsluitend bezig met het verzorgen van de dieren in de fokeenheid.

3.2.3 Is voor de uitvoering van dit project andere wet- en regelgeving van toepassing die een invloed zou kunnen hebben op het welzijn van de dieren en/of de haalbaarheid van het directe doel?

Nee

Ja > Geef aan welke wet- en regelgeving van toepassing is en beschrijf de effecten daarvan op het welzijn van de dieren en de haalbaarheid van het project.

[Click or tap here to enter text.](#)

### 3.3 Belang

3.3.1 Beschrijf het wetenschappelijk en/of maatschappelijk belang van de hierboven beschreven doelen.

Voor veel medisch biologisch onderzoek is het van belang om over genetisch gewijzigde dieren te beschikken. Nu meer en meer bekend wordt over alle genen in het genoom van muis en mens, is het van belang om van kandidaat genen uit andere onderzoeken nieuwe lijnen of kruisingen in de muis te maken die verder onderzoek naar het effect van genetische modificatie van deze genen mogelijk maken. Dit kan (mede)oorzaak zijn van ziekten of het ziektebeloop duidelijker maken zodat nieuwe therapieën ontwikkeld en getest kunnen worden. Binnen onze faciliteit wordt onder andere onderzoek gedaan naar de aandachtsvelden van de vergunninghouder: neuroscience, cardiovasculaire aandoeningen, infectie en immuniteit, regeneratie en stamcelonderzoek. Veel van de genetisch gewijzigde foklijnen worden gebruikt voor deze onderzoekslijnen en zijn dus genetisch gewijzigd in een gen dat hierbij betrokken is.

3.3.2 Benoem de belanghebbenden in het project en beschrijf voor elk van de belanghebbenden wat hun belang is.

Onderzoekers aan onze faciliteit profiteren direct van dit project omdat zij kunnen beschikken over de gewenste dieren nodig voor hun translationeel of fundamenteel onderzoek. Op de langere termijn kan de maatschappij voordeel hebben omdat onderzoek met genetisch gewijzigde dieren kan leiden tot nieuwe therapieën of nieuwe behandelingsstrategieën.

De dieren kunnen ongerief hebben van de wijzigingen in het genoom of van de uitgevoerde procedures, mogelijk kunnen op lange termijn betere diermodellen leiden tot vermindering in aantal en ongerief van proefdieren. Centrale fok middels deze centrale vergunning kan optimalisatie van de strategie hierin in de hand werken waardoor fokoverschot verder kan worden terug gedrongen.

### 3.4 Strategie

3.4.1 Geef een overzicht van de algemene opzet van het project. Besteed aandacht aan de eventuele fasering in de uitvoering en de samenhang. Vermeld eventuele mijlpalen, keuzemomenten en besliscriteria.

Omdat wetenschappelijk onderzoek veel gebruik zal blijven maken van genetisch veranderde dieren zal de fok van dieren met een genetische modificatie toenemen. Onze strategie is vastgelegd in het beleid aanschaf en fok van proefdieren van de IvD Utrecht ([Aanschaf en fok van proefdieren | Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht \(ivd-utrecht.nl\)](#)) en zal zijn om foklijnen in stand te houden van proefdieren die genetisch veranderd zijn, in het bijzonder de dieren die toepasbaar zijn in de aandachtsvelden genoemd onder 3.3. Er zal bij het binnenhalen van nieuwe lijnen kritisch gekeken worden naar het belang voor het onderzoek en eventueel ongerief dat kan optreden binnen een foklijn en een belangrijke voorwaarde is dat een projectaanvraag wordt toegekend (CCD) waarvoor een dergelijke lijn noodzakelijk is. Tevens zal nagegaan worden of de betreffende lijn elders al aangehouden wordt, als dat het geval is, zal bewust de afweging gemaakt worden tussen betrekken van een al bestaande fok of de fok ook in eigen huis op te starten.

Bij het creëren van nieuwe lijnen, bijvoorbeeld door het kruisen van twee lijnen, wordt ingeschat op basis van literatuur of de lijn ongerief zou kunnen hebben. Als dat het geval is, zal volgens de richtlijnen het ongerief bepaald worden in de eerste twee generaties van de foklijn. Wat betreft de genotypering zal met de onderzoeker overlegd worden of dit te combineren is met identificatie (oorknip, teenknip) zonder aan betrouwbaarheid in te boeten.

Deze aanvraag is ook bedoeld voor die lijnen met een aangetast fenotype waarbij ongerief kan worden voorkomen door speciale huisvesting of tijdig doden van de dieren.

3.4.2 Onderbouw de gekozen strategie.

De dierproef is het in stand houden en beschikbaar stellen van de dieren van (1) foklijnen met ongerief (pathologisch fenotype), (2) het fokken van generatie één en twee van nieuwe lijnen ter beoordeling van het ongerief en (3) foklijnen waarbij de genotypering niet samenvalt met de identificatie. Zoals aangegeven in de [Herziene handreiking genetisch gewijzigde dieren 1 januari 2023 | Brochure | Centrale Commissie Dierproeven](#), is voor deze fokken is een vergunning nodig en zal verfijning worden toegepast, in de sfeer van huisvesting en verzorging. Ook zal zodanig gefokt worden dat de omvang past bij de mate waarin de lijn gebruikt wordt. De onderzoeker zal worden geadviseerd de fok zodanig in te zetten qua genotype dat het percentage nakomelingen met een gewenst genotype zo hoog mogelijk is. Bijvoorbeeld als wild-type en dieren homozygoot voor gen x nodig zijn, kan het beste gefokt worden met ofwel WT-paartjes ofwel homozygote paartjes, zodat er geen onbruikbare heterozygote dieren geboren worden. Kennis van het type genetische modificatie en ervaring met dergelijke genetische modificaties, maakt het mogelijk de juiste verfijning van een foklijn toe te passen. Passend fokbeleid kan leiden tot een beter controleerbare omvang van de fok, bijvoorbeeld tijdelijk uitbreiden van de fok en het adviseren van onderzoekers om het gebruik van zowel mannetjes als vrouwtjes te overwegen. De fokstrategie is gericht op het kunnen voldoen aan de onderzoeksvraag (kwalitatief en kwantitatief), het minimaliseren van het mogelijk ongerief en het minimaliseren van het aantal dieren dat gefokt wordt, maar niet gebruikt. Lijnen waarvan het ongerief niet passend wordt geacht door fokcoördinator en IvD, zullen niet binnengehaald worden.

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

Volgnummer	Titel bijlage Beschrijving dierproef
------------	--------------------------------------

1	Het in stand houden van genetisch gewijzigde foklijnen
2	Click or tap here to enter text.
3	Click or tap here to enter text.
4	Click or tap here to enter text.
5	Click or tap here to enter text.
6	Click or tap here to enter text.
7	Click or tap here to enter text.
8	Click or tap here to enter text.
9	Click or tap here to enter text.
10	Click or tap here to enter text.



## Bijlage Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u in de 'Toelichting op de te gebruiken formulieren voor de aanvraag van een projectvergunning' op de website [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)
- Of neem telefonisch contact op (0900-2800028).

### 1 Algemene gegevens

1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	10800	
1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Universiteit Utrecht	
1.3 Vul het volgnummer en de titel van de dierproef in.  <i>Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.3 van het format Projectvoorstel.</i>	Volgnummer	Titel dierproef
	1	Het in stand houden van genetisch gewijzigde foklijnen

### 2 Beschrijving dierproeven

#### A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.

Fokken van dieren in een onderzoekinstelling heeft tot doel voldoende dieren te krijgen om experimenten te kunnen uitvoeren. In sommige gevallen worden hiervoor genetisch gewijzigde dieren gebruikt en die hebben soms een pathologisch fenotype. Het doel van deze aanvraag is om fokken van dieren met een genetische wijziging mogelijk te maken en een passend aantal dieren te leveren voor hoogstaand wetenschappelijk onderzoek. Omdat de fok van genetisch gewijzigde dieren waarbij mogelijk een pathologisch fenotype optreedt of waarbij genotypering niet gecombineerd wordt met identificatie, vergunningplicht is, is deze aanvraag bedoeld voor het fokken van muizen, die momenteel al gefokt worden in onze faciliteit en waarvan al bekend is dat er ongerief kan optreden. In veel gevallen zijn al passende maatregelen genomen om ongerief te beperken of te voorkomen. Ook is deze aanvraag bedoeld voor nieuwe foklijnen waar we een pathologisch fenotype verwachten vergelijkbaar met lijnen die al aanwezig zijn in onze faciliteit. Als er voor dit fenotype al een passende maatregel effectief is bevonden zal die ook worden toegepast op de nieuwe foklijn. Deze vergunning heeft dus tot doel het produceren van genetisch gewijzigde dieren voor wetenschappelijk onderzoek in het bijzonder die lijnen waarbij mogelijk ongerief zal optreden, hetzij door een pathologisch fenotype, hetzij door aparte genotypering. Bij het starten van nieuwe foklijnen zal worden beoordeeld door de fokcoördinator in overleg met de IvD of ze passen binnen de speerpunten van de vergunninghouder (Neuroscience, cardiovasculaire aandoeningen, infectie en immuniteit, regeneratie en stamcelonderzoek) of in elk geval passen binnen een academisch instituut als deze vergunninghouder. Het starten en stoppen van lijnen kan alleen beslist worden in overleg met onderzoekers en de discussie hierover zal gevoerd worden op basis

van de aanwezigheid van relevante CCD-vergunningen om het onderzoek uit te voeren. Daarnaast zal bij het starten van een lijn nagegaan worden of de lijn elders al aangehouden wordt, als dat zo is, zal een bewuste afweging gemaakt worden tussen betrekken van een al bestaande fok of de fok in eigen huis op te starten in lijn met het beleid van IvD Utrecht (<https://ivd-utrecht.nl/nl/infocentrum/document/beleid-aanschaf-en-fok-van-proefdieren>).

Van nieuwe lijnen zal het fenotype vastgesteld worden door de monitoring (dagelijks en wekelijks uitgebreid) zoals we die bij alle dieren aanwezig in onze faciliteit uitvoeren voor twee generaties conform de CCD handreiking (zie projectvoorstel). Bij vaststelling van welzijnsaantasting of andere fenotypische afwijkingen zal de IvD op de hoogte gesteld worden en zal in overleg met hen de nieuwe kruising als een fok met ongerief bestempeld worden en deze dieren geregistreerd worden. Adequate maatregelen ter beperking van het ongerief zullen genomen worden.

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

Voorbeelden van intrinsiek ongerief zijn achterblijven in groei, obstipatie, het sneller dan normaal ontwikkelen van ouderdomsverschijnselen, immuundeficiëntie en ongerief als gevolg van het ontstaan van kanker. De dieren die gebruikt worden voor het in stand houden van de foklijn zullen aangepaste huisvesting krijgen of hun verzorging wordt aangepast. Ook kan bij het bepalen van de fokstrategie zorgvuldig gekeken worden of andere maatregelen genomen kunnen worden om ongerief te voorkomen of drastisch te beperken. Als ongerief alleen voorkomt in homozygote dieren zullen deze niet gebruikt worden als fokouder en zal zo veel mogelijk heterozygoot x heterozygoot gefokt worden. Mocht het ongerief zich pas op latere leeftijd of slechts in één van de geslachten kenbaar maken, kan de fok zodanig ingezet worden dat fokouders geen ongerief zullen krijgen in de tijd dat ze gebruikt worden als fokouder. De nakomelingen die in de experimenten gebruikt gaan worden, zullen eerst gecontroleerd worden op het juiste genotype. Het genotype wordt bepaald aan de hand van een oorknip, waarbij het stukje oor dient om DNA te isoleren voor de genotypering en de knip zelf voor identificatie gebruikt kan worden (links, rechts, links-rechts etc.). Van de onderzoekers die de genotypering uitvoeren zal zo snel mogelijk een uitslag verlangd worden om zo snel mogelijk een selectie te kunnen maken. Indien genotypering niet gecombineerd wordt met identificatie omdat er meer of ander weefsel nodig is dan beschikbaar komt bij een oorknipje, maar er bijvoorbeeld bloedonderzoek nodig is, moet de hogere efficiëntie hiervan opwegen tegen het extra ongerief. Sommige dieren zullen gebruikt worden om verder mee te fokken en anderen kunnen ingezet worden in een experiment. Ongeschikte dieren (bv een niet gewenst genotype of overtalig) zullen afgevoerd worden. In de gevallen dat het een fok met ongerief betreft, zal hier extra toezicht op plaats vinden zodat deze beslissingen genomen kunnen worden voordat het ongerief optreedt.

Geef aan welke overwegingen en statistische methoden worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken.

De aantallen te fokken dieren zullen aangepast worden aan de vraag om overschot te voorkomen. De afgelopen 5 jaar zijn er in het GDL geen ratten (met ongerief) gefokt, aangezien er ook geen aanwijzingen zijn dat die vraag gaat komen, heb ik de ratten bij dit voorstel laten vervallen. Op de vorige vergunning zijn er ongeveer 8500 muizen gebruikt, waarvan ongeveer 500 op 2 lijnen met een pathologisch fenotype (obesitas/diabetes mellitus en oogafwijkingen) en ongeveer 8000 muizen van lijnen waarbij genotypering niet samenviel met de identificatie. Bij verplaatsing van onze fokunit zijn een aantal lijnen niet meeverhuisd en die worden nu deels elders, bij een externe partij, gefokt. Om dieren van eventueel nieuw op te starten lijnen gedurende twee generaties te kunnen monitoren om te bepalen of er sprake is van een aangetast fenotype, wil ik het maximale aantal niet verder beperken dan tot 10.000 muizen.

## **B. De dieren**

Benoem de diersoorten, herkomst, levensstadia, geschatte aantallen per levensstadium, geslacht, genetische wijzigingen en, indien van belang voor het behalen van de doelstelling, de te gebruiken stam.

Volgnr.	Diersoort	Herkomst	Levensstadium	Aantal	Geslacht	Genetisch gewijzigd	Stam
1	muis	In huis gefokt of van preferred supplier	Volwassen en pup	10000	Man en vrouw	GA en WT	divers

Onderbouw de bovengenoemde keuzes.

Diersoort	Er is een uitgebreide en goed gekarakteriseerde gereedschapskist aanwezig om het genoom van muizen te manipuleren. Daarnaast zijn de organisatie van het genoom en de manier waarop genen tot uitdrukking komen erg gelijkaardig aan de mens. Dit leidt tot het genereren van bruikbare diermodellen om de functie van genen te bestuderen in ontwikkeling, gezondheid en humane ziekte.
Herkomst	In huis gefokt of afkomstig van commerciële fokker. Alle WT dieren nodig in een fok worden aangeschaft bij een preferred supplier.
Levensstadia	Seksueel volwassen dieren
Aantal	10.000 muizen. Op de vorige vergunning hebben ongeveer 8500 muizen gestaan, waarvan ongeveer 500 op 2 lijnen met een pathologisch fenotype ( obesitas/diabetes mellitus en oogafwijkingen) en ongeveer 8000 muizen van lijnen waarbij genotypering niet samenviel met de identificatie. Bij verplaatsing van onze fokunit zijn een aantal lijnen niet meeverhuisd en die worden nu elders, bij een externe partij, gefokt. Om toch rekening te houden met het opstarten van een aantal nieuwe foklijnen, wil ik het maximale aantal niet verder beperken dan tot 10.000 muizen.
Geslacht	Man en vrouw
Genetisch gewijzigd	ja
Stam	divers

### C. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Já

Nee > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

Om ongerief door langdurige individuele huisvesting te voorkomen wordt er gekeken of fokmannen na inzet in een fok gehuisvest kunnen worden met een buddy (steriel vrouwtje of mannelijke nakomeling uit laatste nest). Zolang de implementatie hiervan nog niet mogelijk is zullen fokmannen maximaal 12 weken solitair gehuisvest worden, hierbij volgen we het beleid van de IvD Utrecht. (<https://ivd-utrecht.nl/nl/infocentrum/document/beleid-individuele-huisvesting-van-proefdieren>).

### D. Pijn en welzijnsaantasting

Valt te voorzien dat er pijn kan optreden bij de dieren?

Nee

Ja > Worden in dat geval verdoving, pijnstilling en/of andere pijnverlichtingsmethoden toegepast?

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Click or tap here to enter text.

- Ja > Geef dan aan welke pijnverlichtingsmethoden worden toegepast en op welke wijze wordt verzekerd dat dit op een optimale wijze gebeurt.

Click or tap here to enter text.

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Er wordt zoveel mogelijk rekening gehouden met te verwachten ongerief op basis van waarneming tijdens eerdere fok. De mate van ongerief tijdens het fokken van genetisch gewijzigde dieren zal laag zijn met de verfijning die wordt toegepast. Zie ook deel B waar specifieke maatregelen genoemd worden om aantasting van welzijn te voorkomen. Het genotyperen zal zoveel mogelijk gecombineerd worden met identificatie en alleen als een aparte handeling (bloedafname) uitgevoerd worden indien andere methoden minder betrouwbaar zijn of als een eerdere genotypering (PCR) mislukt is.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

De aanvraag betreft alleen foklijnen met een genetische wijziging waarbij eerder ongerief is gezien en waarbij de genetische wijziging de oorzaak is van het optreden van ongerief. Als genotypering niet kan samenvallen met identificatie, omdat er meer of ander weefsel dan de oorknip nodig is, leidt de bloedafname voor genotypering tot licht ongerief.

Beschrijf welke maatregelen worden genomen om deze schadelijke effecten te voorkomen of waar mogelijk te minimaliseren.

Op basis van eerdere resultaten zal maximale verfijning worden toegepast die afhankelijk zal zijn van de genetische wijziging en het ongerief dat eerder is waargenomen. Het genotyperen zal zo veel mogelijk gecombineerd worden met identificatie en alleen als een aparte handeling (bloedafname) uitgevoerd worden indien andere methoden minder betrouwbaar zijn.

#### **E. Humane eindpunten**

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag F.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

Als ongerief ondanks verfijningsmaatregelen meer is dan licht of matig of eerder dan verwacht, zullen de dieren voortijdig worden getermineerd. Dit zal per foklijn verschillen afhankelijk van het verwachte ongerief. Er zal vooral gelet worden op gedrag, houding, gang/mobiliteit, voedingstoestand, verzorgingstoestand, onverwachte zwellingen, evenwichtsproblemen en eventuele foklijn specifieke criteria die bekend zijn uit eerdere studies. Als in individuele gevallen het verfijnen of verminderen van het ongerief niet aanslaat, zal een dier uit studie genomen worden.

Welk percentage van de dieren loopt per diersoort kans deze criteria te halen?

Ervan uitgaande dat al het mogelijke ongerief goed in kaart is gebracht en dat verfijning mogelijk is en optimaal toegepast kan worden, verwachten wij minder dan 5% uitval.

#### **F. Classificatie van ongerief**

Benoem de experiment gebonden factoren die bijdragen aan het ongerief en geef voor elk van deze factoren aan hoe het ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig'. Geef per diersoort en behandelgroep het cumulatieve ongerief aan in percentages van het totale aantal dieren.

Licht (90%) tot, in uitzonderlijke gevallen, matig (max. 10%). Ongerief zoals verwacht in de hierboven beschreven sectie (onder B. De dieren) zal in de meeste gevallen licht zijn met de voorgestelde verfijningsmaatregelen. Tevens zal de fokstrategie zodanig aangepast worden dat de kans op ongerief zo klein mogelijk is door het genotype van de ouders slim te kiezen en genotypering snel uit te laten voeren en een soepele doorstroom naar het experiment te faciliteren. Deze maatregelen zullen afhankelijk zijn

van de foklijn en het te verwachten ongerief. Daarom verwachten we maar in een klein (plm 10%) percentage van de dieren een hoger dan licht ongerief.

#### G. Vervanging, vermindering en verfijning

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welke keuzes daarbij zijn gemaakt.

Vervanging	Tijdens de aanvraag van een projectvergunning wordt de afweging gemaakt of voor een onderzoeksdoel een GM model nodig is of dat er gebruik gemaakt kan worden van een vervangingsalternatief. Vaak is vervanging niet mogelijk, want de fok van genetisch gewijzigde stammen is noodzakelijk voor de studie van een verscheidenheid aan ziekten en onderzoek naar essentiële biologische processen. Wel zullen we kritisch zijn op het binnen halen van lijnen. Bij keuze tussen lijnen met en zonder ongerief zullen lijnen zonder ongerief worden gekozen en zal er in samenspraak met de IvD goed worden nagegaan of er geen alternatieven bestaan. Indien mogelijk en toepasbaar zal onderzoekers geadviseerd worden het ongerief te voorkomen door de genetische verandering slechts voor een bepaalde periode toe te passen (conditionele of induceerbare knock-out of knock-in) of tot één of enkele organen te beperken (in plaats van door het hele lichaam). In dat geval zullen de foklijnen niet onder deze aanvraag vallen.
Vermindering	Vermindering zal worden nagestreefd door de productie van genetisch gewijzigde dieren met intrinsiek ongerief te beperken tot wat nodig is om voor de experimenten voldoende dieren voort te brengen. Er zullen dus zo min mogelijk dieren gefokt worden als geen CCD-vergunning operationeel is voor experimenten met dieren uit de betreffende foklijn. Ook zal pas uitbreiding van de fok worden toegestaan als er een IvD protocol in behandeling is en er dus op korte termijn experimenten gedaan mogen worden met de nakomelingen. Minimaal één keer per jaar, tezamen met de jaarregistratie, wordt een evaluatie gedaan van de percentages dieren van elke foklijn die gebruikt zijn in experimenten. Als dit opvallend laag is, zal worden besproken met de onderzoeker of er een alternatief mogelijk is zoals stoppen of invriezen van de lijn.
Verfijning	Verfijning kan op verschillende manieren worden bereikt, afhankelijk van het specifieke ongerief van een foklijn. Dieren waarvan bekend is dat ze intrinsiek sneller (op vroege leeftijd) ouderdomsverschijnselen of kanker ontwikkelen, zullen zo snel mogelijk doorstromen naar de specifieke vergunning waarop de experimenten plaatsvinden, zodat de dieren nog geen ongerief hebben als de proef start. Ook is het van belang dat voordat de verschijnselen van een ziekte als diabetes optreden, die dieren onder een experimentele CCD-vergunning vallen, zodat zowel onderzoek naar preventie van diabetes als behandeling van diabetes mogelijk blijven. In alle gevallen zal de fok in overleg met de onderzoeker worden ingezet zodat a) het ongerief beperkt blijft b) het gewenste genotype optimaal geboren kan worden c) het ongerief bij fokouders afwezig of minimaal is d) dieren optimaal gebruikt worden in het experiment.

Zijn er nadelige milieueffecten te verwachten?

Nee

Ja > Benoem de te verwachten milieueffecten en geef aan welke maatregelen zijn genomen om deze tot een minimum te beperken.

Click or tap here to enter text.

## H. Hergebruik

Worden er dieren ingezet die eerder in een andere dierproef zijn gebruikt?

Nee > ga verder met vraag I.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Click or tap here to enter text.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico op) ernstig ongerief?

Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Click or tap here to enter text.

## I. Herhaling

Geef voor wettelijk vereist onderzoek aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing, geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

Is niet van toepassing.

## J. Plaats waar de dierproef wordt uitgevoerd

Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse verantwoordelijkheid van een instellingsvergunninghouder Wod valt?

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan wat voor bedrijf of instelling dit betreft.

Click or tap here to enter text.

Waarom is hiervoor gekozen en hoe wordt een adequate huisvesting, verzorging en behandeling van de dieren gewaarborgd?

Click or tap here to enter text.

## 3 Einde Experiment

### K. Bestemming van de dieren bij einde experiment

Worden de dieren gedood?

Nee > Beschrijf de bestemming van de dieren.

Dieren zonder constitutioneel ongerief worden waar mogelijk aangeboden voor hergebruik, bijvoorbeeld voor trainingsdoeleinden binnen andere vergunningen.

Ja > Geef aan waarom de dieren worden gedood.

De dieren die zijn gebruikt voor de fok en ouder zijn dan acht tot tien maanden en de dieren die niet het geschikte genotype hebben, zullen worden gedood. Het gaat altijd om genetisch gewijzigde dieren en daar is geen adoptie mogelijk.

Indien dieren worden gedood, wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van Richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de dodingsmethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Click or tap here to enter text.

Ja > Betreft het een dodingsmethode die alleen onder specifieke voorwaarden mag worden toegepast?

Nee > Beschrijf de dodingsmethode

CO<sub>2</sub>, via slow fill methode of een andere in EU richtlijn beschreven en geaccepteerde methode

Ja > Beschrijf de dodingsmethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Click or tap here to enter text.

Indien dieren worden gedood, maar niet in het kader van de proef, geef aan of herplaatsing is overwogen en waarom hiervan is afgezien.

**GGO wetgeving verbiedt herplaatsing van genetisch gewijzigde dieren**

**A. Algemene gegevens over de procedure**

1. Aanvraagnummer : AVD10800202216539
2. Titel van het project : Het fokken van genetisch gewijzigde muizen
3. Titel van de NTS : Het fokken van muizen met een genetische verandering

## 4. Type aanvraag:

- nieuwe aanvraag projectvergunning  
 wijziging van vergunning met nummer :

## 5. Contactgegevens DEC

Naam DEC : DEC Utrecht  
Telefoonnummer contactpersoon : 06-31118069  
Emailadres contactpersoon : dec-utrecht@umcutrecht.nl

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

- ontvangen door DEC: 28-10-2022  
 aanvraag compleet:  
 in vergadering besproken: 02-11-2022 en 09-01-2023 en 01-02-2023  
 anderszins behandeld:  
 termijnonderbreking(en) van / tot : 07-11-2022/03-01-2023 en 16-01-2023/27-01-2023  
 besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met max. 15 werkdagen:  
 aanpassing aanvraag:  
 advies aan CCD: 06-02-2023

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

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

## 9. Correspondentie met de aanvrager

- Datum vragen: 07-11-2022 en 16-01-2023
- Datum antwoord: 03-01-2023 en 27-01-2023
- Strekking gestelde vragen en antwoorden:
  - Uw verzoek was om de aanvraag te beoordelen in het licht van de aanpassingen in wet- en regelgeving omtrent het registreren van genetische lijnen met onbekend ongerief (eerste twee generaties nieuwe GGO lijn). Dit onderdeel van de aanvraag is echter op het moment van beoordeling nog niet vergunningplichtig. Ook ontbreekt nog de nieuwe handreiking van de CCD, waardoor de DEC nog geen advies aan de CCD kan uitbrengen. Wilt u de DEC een verzoek sturen om de behandeling van de aanvraag op te schorten tot de DEC-vergadering van januari 2023?

*Op 3 januari 2023 is het verzoek opnieuw ingediend.*

### Algemeen

De handreiking 'Het genereren, fokken, genotyperen, monitoren en houden van genetisch gewijzigde dieren' van 7 oktober 2016 is eind december 2022 herzien. Kunt u de aanvraag alsnog zo aanpassen dat deze naadloos aansluit op de herziene handreiking? Er staan op verschillende plaatsen nog onjuistheden in (gebaseerd op de oude handreiking in plaats van de nieuwe). Zo is bijvoorbeeld het aanhouden van dieren met een aangetast fenotype waarbij het ongerief kan worden voorkomen door speciale huisvesting of tijdig doden van de dieren, wel degelijk vergunningplichtig. Aan het eind van 3.4.1 in het project gedeelte staat echter nog steeds dat de aanvraag daar geen betrekking op heeft. De DEC verzoekt u de aanvraag nog een keer goed na te lopen met de tabel van de nieuwe handreiking erbij. Wilt u daarnaast ook onderstaande vragen beantwoorden?

*Excuses, er stonden inderdaad nog enkele slordigheden in, ik ben de aanvraag nog een keer nagelopen aan de hand van de tabel en heb er voor gezorgd dat deze nu aansluit op de nieuwe handreiking.*

De kans dat er *nieuwe* foklijnen met een aangetast fenotype (leidend tot ongerief) bij komen die zullen worden aangehouden is volgens de DEC laag. Indien deze veronderstelling klopt, wilt u dit dan bevestigen?

*Deze veronderstelling van de DEC is inderdaad correct en die heb ik nu expliciet vermeld in de aanvraag.*

Deze aanvraag is voor 10.000 muizen. In de vorige vergunde aanvraag heeft u 8000+500 dieren gebruikt. Kunt u in de bijlage bij B vermelden wat de verantwoording is van de resterende 1500 dieren? Bij punt 3.4.2. benoemt u dit wel al gedeeltelijk. De DEC neemt aan dat het (voor een deel?) gaat om dieren van nieuwe lijnen die gedurende twee generaties gemonitord moeten worden om te bepalen of er sprake is van een aangetast fenotype. Die worden verder namelijk niet vermeld. Mochten er in dit aantal van 1500 dieren nog dieren voor andere doelen zijn opgenomen, kunt u dat dan aangeven. Het is niet helder wat u bedoelt met "om toch rekening te houden met het opstarten van een aantal nieuwe foklijnen ...".

*Ik denk dat er hier sprake is van een misverstand door onduidelijkheid mijnerzijds. Op de vorige aanvraag (AVD1080020184744) zijn er 30.000 muizen en 5000 ratten aangevraagd en vergund, er zijn echter maar 8500 muizen gebruikt. Daarom heb ik mijn nieuwe aanvraag teruggebracht tot 10.000 muizen en de ratten laten vervallen. Ik ben niet teruggegaan naar 8500 muizen om ruimte te houden voor de monitoring van twee generaties van eventuele nieuwe foklijnen. Dit is nu in de tekst verduidelijkt.*

Voor iedere nieuwe lijn die gemaakt wordt, moeten de eerste twee generaties dieren gemonitord worden. Deze vermelding ontbreekt nu. Kunt u dit toevoegen?

*Deze vermelding is nu expliciet in de tekst opgenomen.*

De DEC vindt het lastig om de reikwijdte van deze vergunningaanvraag te bepalen. Heeft de aanvraag uitsluitend betrekking op het fokken/aanhouden, monitoren en genotyperen van dieren die in de faciliteit van het GDL worden gegenereerd? Of betreft het alle activiteiten op dit terrein van beide vergunninghouders in Utrecht (UU en UMCU)? De DEC heeft de

stellige indruk dat er naast de GDL-vergunning (Universiteit Utrecht) ook andere vergunningaanvragen in behandeling zijn bij de DEC waaronder genetisch gemodificeerde dieren met ongerief gefokt en gemonitord worden t.b.v. onderzoek van UU en UMCU. De DEC ontvangt graag uitsluitel over de vraag wat deze vergunningaanvraag precies beoogt. Gaat het erom één overkoepelende vergunning te krijgen voor beide vergunninghouders in Utrecht? Of betreft het maar een deel van de activiteiten? Als het dit laatste is, dan rijst de vraag waarom dan niet in alle gevallen ervoor gekozen wordt om genereren, fokken monitoren en genotyperen onder te brengen in de projecten waarin vergunning gevraagd wordt voor het onderzoek waarin de dieren zullen worden gebruikt. De DEC verzoekt u ook met de IvD te overleggen over de vraag wat de bedoeling is van deze aanvraag.

*Naar aanleiding van deze vraag van de DEC heeft er nog overleg plaats gevonden met de IvD. Deze vergunningaanvraag betreft een koepelvergunning voor alle muizen die gefokt worden in het GDL. Er is gekozen voor een algemene aanvraag in plaats van toegevoegde bijlagen met fok met ongerief bij de aanvragen van de verschillende onderzoekers. Voordeel van deze centrale aanvraag is dat hierin de fok van alle lijnen geregeld wordt en de regie in handen van de fokcoördinator ligt.*

#### Bijlage 1

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: Voor identificatie wordt een oorknipje uitgevoerd bij de muizen. Kunt u verduidelijken waarom veel muizen daarnaast extra ongerief i.v.m. genotypering door bloedafname of extra afname van ander weefsel moeten ondergaan? De DEC kan natuurlijk zelf bedenken dat in bepaalde gevallen meer, of ander, weefsel nodig is, maar het is de bedoeling dat u dit zelf in de aanvraag onderbouwt. *Ik heb de onderbouwing en verduidelijking opgenomen in de aanvraag.*

#### Niet Technische Samenvatting

De NTS is bedoeld voor leken maar nu niet begrijpelijk voor deze doelgroep. Kunt u de bewoording in de NTS vereenvoudigen?

*Ik heb de NTS nog een keer doorgenomen en deze is ook beoordeeld door twee communicatiedeskundigen van de IvD Utrecht en akkoord bevonden, Ik zou echt niet weten wat ik nog kan vereenvoudigen aan de tekst.*

- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.

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

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

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

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

1. De aanvraag is toetsbaar en heeft voldoende samenhang. Het doel van deze generieke aanvraag is het in stand houden van genetisch gewijzigde muizenlijnen met ongerief (pathologisch fenotype), de monitoring van de eerste twee generaties van nieuwe genetisch gewijzigde lijnen waarvan nog onduidelijk is of er sprake is van fok met ongerief en het genotyperen van lijnen waarbij de afname van weefsel voor genotypering niet samenvalt met de identificatie (meestal een oorknipje), voor toekomstig vergund biomedisch wetenschappelijk onderzoek. De genetische aanpassing zal mogelijk licht (tot matig) ongerief bij de dieren veroorzaken en voor enkele genetisch gewijzigde lijnen zullen de nakomelingen kenmerken van de ziekte vertonen waarvoor de genetische wijziging predisponeert of een verhoogd risico hebben op de betreffende ziekteverschijnselen, waaronder kanker of hartfalen. Het gaat in deze aanvraag specifiek om muizen die gefokt worden in het betreffende Gemeenschappelijke Dierenlaboratorium (GDL).

De aanvraag is een vervolg op de eerder vergunde aanvraag 'Het fokken van genetisch gewijzigde dieren' onder nummer AVD1080020184744 en is getoetst aan de herziene handreiking 'Het genereren, fokken, genotyperen, monitoren en houden van genetisch gewijzigde dieren' geldend vanaf 1 januari 2023.

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, te weten 'de instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven' sluit aan bij de hoofddoelstelling.

#### *Belangen en waarden*

4. Het directe doel van het project met muizen is het voor biomedisch wetenschappelijk onderzoek in stand houden van bestaande genetisch gewijzigde muizenlijnen met ongerief, de monitoring van de eerste twee generaties van nieuwe genetisch gewijzigde muizenlijnen waarvan nog niet duidelijk is of de genetische wijziging leidt tot ongerief en lijnen waarbij de afname van weefsel voor genotypering niet samenvalt met de identificatie (oorknip). De kans dat er *nieuwe* foklijnen met een aangetast fenotype (leidend tot ongerief) bij komen die zullen worden aangehouden is echter klein. Tevens is het beleid er op gericht om fokoverschot te voorkomen. Het uiteindelijke doel van het project is een zo passend mogelijk aantal genetisch gemodificeerde dieren voor de beide vergunninghouders te fokken om vergunde experimenten te kunnen uitvoeren. De DEC is van mening dat er een duidelijke relatie is tussen het directe en het uiteindelijke doel, en dat het directe doel gerechtvaardigd is in de context van het medisch biologisch onderzoeksveld waarin veelvuldig gebruik gemaakt wordt van genetische gewijzigde dieren voor het modelleren van ziektes en gezien de behoeften vanuit de gezondheidszorg en de maatschappij om te komen tot nieuwe inzichten in en behandelingen voor ziektes.

5. De belangrijkste belanghebbenden in dit onderzoeksproject zijn: de onderzoekers, de muizen en de maatschappij. De onderzoekers hebben belang bij de beschikbaarheid van de muizen met de juiste genetische aanpassing voor hun wetenschappelijke onderzoek en bij de resultaten verkregen uit het onderzoek. De muizen hebben er belang bij gevrijwaard te blijven van het mogelijke ongerief als gevolg van de genetische modificatie, de individuele identificatie/genotypering en de dierproeven waarin zij gebruikt zullen worden. De gezondheidszorg en de maatschappij hebben belang bij nieuwe inzichten in en therapieën voor (de preventie van) ziekte, voortkomend uit de onderzoeken met genetisch gemodificeerde dieren.
6. De aanvrager geeft niet aan nadelige effecten op het milieu te verwachten. De DEC ziet, gezien het feit dat alle gebruikelijke voorzorgsmaatregelen bij het werken met genetisch gewijzigde dieren in acht genomen zullen worden, geen aanleiding om aan te nemen dat zich toch nadelige effecten zullen voordoen.

#### *Proefopzet en haalbaarheid*

7. De kennis en ruime ervaring van de professionals betrokken bij de fok en de verzorging van de dieren in de fokeenheid 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. Doordat het een generieke aanvraag voor fokken met ongerief van muizen bij het GDL betreft is de fok van alle lijnen voor beide vergunninghouders gecoördineerd.
8. Het project, het fokbeleid en de fokstrategie zijn goed opgezet en sluiten logisch en helder aan bij de aangegeven doelstellingen. De gekozen strategie kan leiden tot het behalen van de doelstellingen binnen het kader van het project. De DEC heeft met instemming kennis genomen van het fokbeleid in het begin van de aanvraag. Tevens staat helder vermeld dat voor iedere nieuwe lijn die gemaakt wordt, de eerste twee generaties dieren gemonitord moeten worden en dat de betreffende dieren zijn opgenomen in de aanvraag genoemde aantallen waarvoor vergunning wordt gevraagd. De aanvrager en de betrokken Instantie voor Dierenwelzijn (IvD) hebben de reikwijdte van deze generieke aanvraag voldoende verhelderd. Het is de DEC duidelijk dat de aanvraag betrekking heeft op het fokken/aanhouden, monitoren en genotyperen van genetisch gewijzigde muizen in de daarvoor bestemde faciliteit van het GDL voor de onderzoekers van beide vergunninghouders, maar dat onderzoekers parallel aanvullende vergunningen kunnen aanvragen waarvoor de gehanteerde uitgangspunten helder beschreven zijn. De DEC en de IvD hebben van gedachten gewisseld over een open database voor beschikbare muizenlijnen (zowel binnen de instelling, als daarbuiten). Dit is wenselijk maar complex om te realiseren en is daarom tot op heden nog niet beschikbaar.

#### *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 grotendeels gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van de EU richtlijn. De DEC begrijpt de noodzaak om de fokmannen na inzet in een fok ten hoogste drie maanden individueel te huisvesten om vechten en het verwekken van ongewenste nakomelingen te voorkomen.
11. Het cumulatieve ongerief als gevolg van het fokken van maximaal 10.000 dieren is met 'licht' tot 'matig' realistisch ingeschat en geclassificeerd. Bij maximaal 10% van de muizen kan in uitzonderlijke gevallen matig ongerief voorkomen. Dit wordt door de fokstrategie zoveel mogelijk beperkt. Het verwachte lichte ongerief is gebaseerd op ervaringen uit eerdere fok en de toegepaste verfijningsmaatregelen. Indien afname van weefsel voor genotypering niet gecombineerd kan worden met de (oorknip voor) identificatie, zal de benodigde bloedafname ook licht ongerief veroorzaken. Het gaat hierbij om 8000 dieren waarvoor een oorknip onvoldoende weefsel oplevert voor identificatie en bloedafname nodig is. Het ongerief wordt hierbij veroorzaakt door de bloedafname en niet door fok met ongerief.
12. De integriteit van een deel van de dieren wordt door de genetische aanpassingen mogelijk aangetast, omdat er sprake kan zijn van een verhoogde vatbaarheid voor het optreden van aandoeningen, zoals kanker en hart- en vaatziekten. Dit kan ook tot uiting komen in gedragsveranderingen en aantasting van cognitieve functies en het mentaal functioneren van het dier (bijvoorbeeld door neurodegeneratie, dementie). Dit is uiteraard afhankelijk van de aard van de genetische wijziging en het type aandoening waarvoor de dieren een model vormen.
13. De humane eindpunten zijn in de bijlage dierproeven goed gedefinieerd en het percentage dieren dat naar verwachting een humaan eindpunt bereikt is met minder dan 5% goed (realistisch maar wel voorzichtig) ingeschat. Gezondheid (o.a. onverwachte zwellingen en evenwichtsproblemen), gedrag en welzijn van de muizen wordt gemonitord. Het dier wordt gedood indien meer dan licht (matig) ongerief ontstaat of wanneer het dier eerder ongerief heeft dan verwacht.

3V's

14. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. De benodigde genetisch aangepaste muizen voor *in vivo* onderzoek zijn veelal niet vervangbaar. Dit zal per onderzoekersproject waarvoor de dieren worden ingezet separaat worden beoordeeld en vergund. Het streven is genetisch gewijzigde muizenlijnen zonder ongerief op te zetten door met behulp van genetische "tools" zoals "Cre-lox" of weefselspecifieke promoters, de genetische modificatie slechts voor een bepaalde periode toe te passen (induceerbaar te maken) of te beperken tot een deel van het lichaam (weefselspecifiek te maken).
15. Het aantal te fokken dieren is realistisch ingeschat en er is een heldere strategie om ervoor te zorgen dat het aantal surplusdieren minimaal blijft. Zo is de inschatting dat er geen vraag naar ratten zal zijn en betreft deze aanvraag daarom alleen muizen. Om te voorkomen dat dieren onjuiste genetische kenmerken hebben of overtollig zijn, wordt, in overleg met de betreffende onderzoeker, een geschikte fokstrategie gekozen waarbij een beredeneerde afweging is gemaakt tussen het voorkómen van ongerief en het voorkómen van fokoverschotten. Er worden alleen muizen gefokt die noodzakelijk zijn voor dierproeven en niet verkrijgbaar zijn bij commerciële proefdierfokkers, of muizen die noodzakelijk zijn voor de instandhouding van een in onderzoek benodigde foklijn. Hierdoor wordt eveneens fokoverschot zoveel mogelijk beperkt.
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. De verfijningsmaatregelen zijn gericht op de huisvesting en de verzorging van de muizen. Tevens zullen muizen die vervroegd ziekteverschijnselen ontwikkelen zo snel mogelijk voor de proef ingezet worden zodat zij nog geen ongerief hebben bij de start van het experiment. De fok wordt altijd in samenspraak met de onderzoeker ingezet om ongerief bij de muizen te minimaliseren.
17. Er is geen sprake van wettelijk vereist onderzoek.

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

18. Dieren van beide geslachten zullen worden gefokt en genetisch gemodificeerd.
19. De dieren worden gefokt in het kader van het project en alleen gedood indien de dieren, ondanks een zorgvuldige fokstrategie, niet het juiste genotype hebben, gebruikt zijn voor de fok en ouder dan acht tot tien maanden zijn. Het beschikbaar stellen van de dieren voor adoptie is niet toegestaan, omdat het om genetisch gemodificeerde dieren gaat.
20. De vraag over hergebruik is niet van toepassing omdat de dieren gefokt worden in het kader van, of ten behoeve van, een experiment.

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

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

1. De morele vraag die de DEC dient te beantwoorden is of het belang van dit onderzoek, namelijk het in stand houden van genetisch gewijzigde muizenlijnen met ongerief (pathologisch fenotype), de monitoring van de eerste twee generaties van nieuwe genetisch gewijzigde muizenlijnen waarvan nog onduidelijk is of er sprake is van fok met ongerief en lijnen waarbij de weefselafname voor genotypering niet samenvalt met de (oorknip voor) identificatie, de onvermijdelijke aantasting van het welzijn en de integriteit van de proefdieren kan rechtvaardigen. Het betreft een generieke aanvraag voor de beide vergunninghouders in Utrecht. Het gaat hierbij om een groot aantal dieren die na aanpassing van de regelgeving (Herziene handreiking 'Het genereren, fokken, genotyperen, monitoren en houden van genetisch gewijzigde dieren') vergunningplichtig zijn, maar die onder de voorgaande regelgeving ook al voor het onderzoek gefokt werden.
2. Er vindt een beperkte aantasting van welzijn en integriteit van maximaal 10.000 dieren plaats, met licht (90%) tot matig (ten hoogste 10%) ongerief. Indien de hierboven genoemde doelstelling behaald wordt, dan zal deze aanvraag er toe bijdragen dat onderzoekers hun biomedisch wetenschappelijk onderzoek met de juiste genetisch gemodificeerde muismodellen kunnen uitvoeren. De verwachting is reëel dat dit zal leiden tot belangrijke nieuwe inzichten in het ontstaan en verloop van veel voorkomende aandoeningen als kanker, hart- en vaatziekten en verschillende vormen van dementie. Genetisch gewijzigde muizenlijnen (ziektomodellen) zijn van groot belang voor dit onderzoek en in dat licht is de DEC van mening dat met dit project een aanzienlijk medisch-wetenschappelijk en maatschappelijk belang gemoeid is. Het is aannemelijk dat de doelstelling behaald zal worden. Daarvoor is de fokken van genetisch gewijzigde dieren noodzakelijk, maar de betrokken laboratoriummedewerkers en de onderzoekers doen al het mogelijke om het ongerief voor de dieren en het fokoverschot tot een minimum te beperken.
3. Op grond van het bovenstaande is de DEC van oordeel dat het fokken van genetisch gemodificeerde muizen voor wetenschappelijk onderzoek om uiteindelijk behandeling van humane ziekten mogelijk te kunnen maken een aanzienlijk wetenschappelijk en maatschappelijk belang vertegenwoordigt en dat dit belang opweegt tegen de beperkte aantasting van het welzijn en de integriteit van de te fokken proefdieren. De relatie tussen het directe en het uiteindelijk doel is voldoende helder. Het is aannemelijk dat de directe doelstelling behaald zal worden. De commissie is overtuigd van de kwaliteit van het werk van de aanvrager. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn, dat het doel niet met minder dieren behaald kan worden, dat de gebruikte aanpak de meest verfijnde is en dat er geen sprake zal zijn van onbedoelde negatieve

effecten voor mens, dier en milieu als gevolg van de dierproeven. Het fokken van de dieren zoals beschreven in de aanvraag is daarmee gerechtvaardigd.

## **E. Advies**

### 1. Advies aan de CCD

De DEC adviseert de vergunning te verlenen.

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

Op grond van het wettelijk vereiste dient de projectleider bij beëindiging van het project een beoordeling achteraf aan te leveren die is afgestemd met de IvD.

Voor de uitvoering van dit project is tevens ministeriële ontheffing vereist

Overige door de DEC aan de uitvoering verbonden voorwaarden, te weten...

De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:

De vaststelling dat het project niet vergunningplichtig is om de volgende redenen:...

De volgende doorslaggevende ethische bezwaren:...

De volgende tekortkomingen in de aanvraag:...

### 2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus..

3. Een knelpunt tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies was dat de aanvraag in november 2022 ingediend is, terwijl de nieuwe GGO regeling pas 20 december werd gepubliceerd en al per 1 januari 2023 van toepassing was. In de aanvraag was bij eerste indiening al wel geanticipeerd op de herziene "handreiking genetische gewijzigde dieren", maar de exacte inhoud ervan was toen nog niet bekend en de DEC kon hierover dus geen advies geven vóór 1 januari. Om te voorkomen dat een amendement ingediend moest worden in 2023 is de aangepaste aanvraag met instemming van de aanvrager kortdurend aangehouden en in 2023 opnieuw in aangepaste vorm in behandeling genomen voor bespreking en advies.



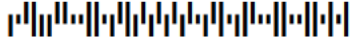
> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

Universiteit Utrecht

[Redacted]

Postbus 12007

3501 AA UTRECHT



**Centrale Commissie  
Dierproeven**

Postbus 93118

2509 AC Den Haag

centralecommissiedierproeven.nl

0800 789 0789

info@zbo-ccd.nl

**Onze referentie**

Aanvraagnummer

AVD10800202216539

**Bijlagen**

2

Datum 28 oktober 2022

Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [Redacted]

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 28 oktober 2022. Het gaat om uw project "Het fokken van genetisch gewijzigde muizen en ratten". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD10800202216539. Gebruik dit nummer wanneer u contact met de CCD opneemt.

### **Wacht met de uitvoering van uw project**

Als wij nog informatie van u nodig hebben dan ontvangt u daarover bericht. Uw aanvraag is in ieder geval niet compleet als de leges niet zijn bijgeschreven op de rekening van de CCD. U ontvangt binnen veertig werkdagen een beslissing op uw aanvraag. Als wij nog informatie van u nodig hebben, wordt deze termijn opgeschort. In geval van een complexe aanvraag kan deze termijn met maximaal vijftien werkdagen verlengd worden. U krijgt bericht als de beslisperiode van uw aanvraag vanwege complexiteit wordt verlengd. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

### **Factuur**

Bijgaand treft u de factuur aan voor de betaling van de leges. Wij verzoeken u de leges zo spoedig mogelijk te voldoen, zodat we uw aanvraag in behandeling kunnen nemen. Is uw betaling niet binnen dertig dagen ontvangen, dan kan uw aanvraag buiten behandeling worden gesteld. Dit betekent dat uw aanvraag niet beoordeeld wordt en u uw project niet mag starten.

**Meer informatie**

Heeft u vragen, kijk dan op [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl), stuur een e-mail naar [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl) of neem telefonisch contact met ons op: 0800 789 0789.

**Datum:**

28 oktober 2022

**Aanvraagnummer:**

AVD10800202216539

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

**Bijlagen:**

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur



### Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: 10800  
Naam instelling of organisatie: Universiteit Utrecht  
Naam portefeuillehouder of diens gemachtigde: [REDACTED]  
Postbus: 12007  
Postcode en plaats: 3501 AA UTRECHT

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam: [REDACTED]  
Functie: [REDACTED]  
Afdeling: Gemeenschappelijk Dieren laboratorium  
Telefoonnummer: [REDACTED]  
E-mailadres: [REDACTED]

### Over uw aanvraag

Wat voor aanvraag doet u?  Nieuwe aanvraag  
 Wijziging op een (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn  
 Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn

### Over uw project

Geplande startdatum: 1 januari 2023  
Geplande einddatum: 1 januari 2028  
Titel project: Het fokken van genetisch gewijzigde muizen en ratten  
Titel niet-technische samenvatting: Het fokken van muizen en ratten met een genetische verandering.  
Naam DEC: DEC Utrecht  
Postadres DEC: Postbus 85500 3508 GA Utrecht  
E-mailadres DEC: dec-utrecht@umcutrecht.nl

### Betaalgegevens

De leges bedragen: € 933,-  
De leges voldoet u: na ontvangst van de factuur

### Checklist bijlagen

Verplichte bijlagen:  Projectvoorstel  
 Beschrijving Dierproeven  
 Niet-technische samenvatting

**Ondertekening**

Naam:

[REDACTED]

Functie:

[REDACTED]

Plaats:

Utrecht

Datum:

25 oktober 2022



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

UU-ASC  
Postbus 80.011  
3508 TA UTRECHT  


**Centrale Commissie  
Dierproeven**  
Postbus 93118  
2509 AC Den Haag  
centralecommissiedierproeven.nl  
0800 789 0789  
info@zbo-ccd.nl

**Onze referentie**  
Aanvraagnummer  
AVD10800202216539  
**Bijlagen**  
2

Datum 28 oktober 2022  
Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

**Factuur**  
Factuurdatum: 28 oktober 2022  
Vervaldatum: 27 november 2022  
Factuurnummer: 2216539  
Ordernummer: CB.841910.3.01.011

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD10800202216539	€ 933,00

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL29INGB 070.500.1512 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven te 's Gravenhage.



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

Universiteit Utrecht

[Redacted]

Postbus 12007

3501 AA UTRECHT



**Centrale Commissie  
Dierproeven**

Postbus 93118

2509 AC Den Haag

centralecommissiedierproeven.nl

0800 789 0789

info@zbo-ccd.nl

**Onze referentie**

Aanvraagnummer

AVD10800202216539

**Bijlagen**

3

Datum 23 februari 2023

Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [Redacted]

Op 28 oktober 2022 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Het fokken van genetisch gewijzigde muizen" met aanvraagnummer AVD10800202216539. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

### **Beslissing**

Wij keuren uw aanvraag goed. Uit artikel 10a, eerste lid van de Wet op de dierproeven (hierna: de wet) volgt daarom dat het is toegestaan om uw project uit te voeren binnen de gestelde vergunningsperiode. Deze vergunning wordt afgegeven voor de periode van 23 februari 2023 tot en met 1 januari 2028.

De onderbouwing van deze beslissing vindt u onder 'Overwegingen'.

### **Procedure**

#### *Advies dierexperimentencommissie*

Wij hebben advies gevraagd bij de dierexperimentencommissie DEC-Utrecht (hierna: DEC). Dit advies is ontvangen op 6 februari 2023. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, derde lid van de wet.

### **Overwegingen**

Wij kunnen ons vinden in de inhoud van het advies van de DEC, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering.

**Bezwaar**

Als u het niet eens bent met deze beslissing, kunt u binnen zes weken na verzending van deze brief schriftelijk een bezwaarschrift indienen.

Een bezwaarschrift kunt u sturen naar Centrale Commissie Dierproeven, afdeling Juridische Zaken, postbus 93118, 2509 AC Den Haag.

**Datum:**

23 februari 2023

**Aanvraagnummer:**

AVD10800202216539

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

Bezwaar schorst niet de werking van het besluit waar u het niet mee eens bent. Dat betekent dat dat besluit wel in werking treedt en geldig is. Nadat u een bezwaarschrift heeft ingediend kunt u een voorlopige voorziening vragen bij de voorzieningenrechter van de rechtbank in de vestigingsplaats van de vergunninghouder. U moet dan wel kunnen aantonen dat er sprake is van een spoedeisende situatie.

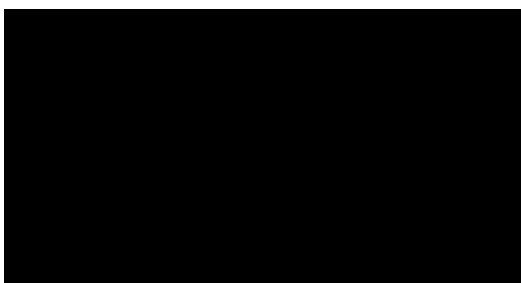
Voor de behandeling van een voorlopige voorziening is griffierecht verschuldigd. Op

<http://www.rechtspraak.nl/Organisatie/Rechtbanken/Pages/default.aspx> kunt u zien onder welke rechtbank de vestigingsplaats van de vergunninghouder valt.

**Meer informatie**

Heeft u vragen, kijk dan op [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl), stuur een e-mail naar [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl) of neem telefonisch contact met ons op: 0800 789 0789.

Centrale Commissie Dierproeven  
namens deze:



Bijlagen:

- Projectvergunning
- DEC-advies
- Weergave wet- en regelgeving



# Projectvergunning

## gelet op artikel 10a van de Wet op de Dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam: Universiteit Utrecht

Adres: Postbus 12007

Postcode en plaats: 3501 AA UTRECHT

Deelnemersnummer: 10800

deze projectvergunning voor het tijdvak 23 februari 2023 tot en met 1 januari 2028, voor het project "Het fokken van genetisch gewijzigde muizen" met aanvraagnummer AVD10800202216539, na advies van dierexperimentencommissie DEC-Utrecht. De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is ██████████ Het besluit is gebaseerd op de volgende (aangepaste) stukken:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, zoals ontvangen op 28 oktober 2022
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
  - a Projectvoorstel, zoals ontvangen op 6 februari 2023;
  - b Bijlagen dierproeven
    - 3.4.3.1 Het in stand houden van genetisch gewijzigde foklijnen, zoals ontvangen op 6 februari 2023;
  - c Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen op 6 februari 2023;
  - d Advies van dierexperimentencommissie, zoals ontvangen op 6 februari 2023.

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ongerief
<b>3.4.3.1 Het in stand houden van genetisch gewijzigde foklijnen</b>			
	Muizen ( <i>Mus musculus</i> ) / Genetisch gewijzigd en wildtype	10.000	10,0% Matig 90,0% Licht

### Geldende voorschriften

Wij wijzen u op onderstaande geldende voorschriften, die volgen uit artikel 1d, vierde lid, artikel 10, eerste lid en/of artikel 10a3 van de wet.

- Go/ no go momenten worden voor aanvang van elk experiment afgestemd met de IvD.
- Het is verboden een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is.
- Het is verboden dierproeven te verrichten voor een doel waarvan het belang niet opweegt tegen het ongerief dat aan het proefdier wordt berokkend.
- Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.



**Aanvraagnummer:**

AVD10800202216539

## Weergave wet- en regelgeving

### **Dit project en wijzigingen**

Volgens artikel 10c van de Wet op de Dierproeven (hierna de wet) is het verboden om andere dierproeven uit te voeren dan waar de vergunning voor is verleend. De dierproeven mogen slechts worden verricht in het kader van een project, volgens artikel 10g, derde lid van de wet. Uit artikel 10b, eerste lid van de wet volgt dat de dierproeven zijn ingedeeld in de categorieën terminaal, licht, matig of ernstig. Als er wijzigingen in een dierproef plaatsvinden, moeten deze gemeld worden aan de Centrale Commissie Dierproeven. Hebben de wijzigingen negatieve gevolgen voor het dierenwelzijn, dan moet volgens artikel 10a5, eerste lid van de wet de wijziging eerst voorgelegd worden en mag deze pas doorgevoerd worden na goedkeuren door de Centrale Commissie Dierproeven. Artikel 10b, tweede en derde lid van de wet schrijven voor dat het verboden is een dierproef te verrichten die leidt tot ernstige mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, tenzij hiervoor door de Minister een ontheffing is verleend.

### **Verzorging**

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

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

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

### **Pijnbestrijding en verdoving**

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

**Aanvraagnummer:**  
AVD10800202216539

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

### **Einde van een dierproef**

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

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

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

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