

	<b>Dossier: AVD11500202519012</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>2X</b>
	<b>Evt. antwoorden aanvrager</b>	<b>X</b>
<b>7</b>	<b>Beschikking en vergunning</b>	<b>2X</b>

## NIET-TECHNISCHE PROJECTSAMENVATTING

Naam van het project	Het fokken van genetisch gewijzigde dieren voor hersenonderzoek
NTS-identificatiecode	NTS-NL-321662 v.1, 30-09-2025
Land	Nederland
Taal	nl
Duur van het project, uitgedrukt in maanden.	60
Trefwoorden	Genetisch gewijzigde knaagdieren Hersenonderzoek Fok
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).

In Nederland alleen al hebben meer dan 4 miljoen mensen een hersenaandoening. Hersenziektes zijn niet makkelijk te genezen, deels omdat de hersenen enorm ingewikkeld zijn. Reeds gedaan hersenonderzoek heeft al veel nieuwe inzichten gegeven, maar nog niet genoeg om de hersenen echt te begrijpen, en in veel gevallen zijn er dan ook nog steeds betere behandelmethodes voor hersenziektes nodig. Vooralsnog zijn diersystemen (muizen en ratten in het bijzonder) heel belangrijke hulpmiddelen in het begrijpen van hoe hersenen (dis)functioneren, en hoe behandelmethodes (bijv. medicatie) aangrijpen op hersensystemen om ze te 'repareren'.

In muizen en ratten kunnen aanpassingen in het erfelijke materiaal (genen) aangebracht worden zodat:

- het brein beter bestudeerd kan worden (bijv. door sommige soorten hersencellen die belangrijk zijn voor een ziekteproces te kleuren zodat ze gevonden kunnen worden.
- een ziekteproces beter bestudeerd kan worden (bijv. door een aangebrachte verandering in de genen), waarvan in de mens vermoed wordt dat het gekoppeld is aan een hersenziekte, om te bekijken of dit inderdaad leidt tot ziekteverschijnselen.

Om een lijn van muizen of ratten met bepaalde wijzigingen in genen in stand te kunnen houden, moet er gefokt worden met dergelijke dieren. In sommige gevallen kan de wijziging in het dier zelf tot ongerief leiden, of is er kans hierop. Daarom moet er voor de fok van dergelijke dieren een vergunning zijn, zodat we in de nakomelingen kunnen vaststellen of er afwijkingen zijn in gezondheid of gedrag.

De huidige aanvraag heeft als delen:

1. Te bepalen of er ongerief is voor nieuwe genetisch gewijzigde gefokte muizen of ratten die we in gebruik willen nemen, door ze in leven te kunnen houden totdat dit kan worden vastgesteld. Hiervoor zal de nieuwe lijn in de gaten gehouden worden en beoordeeld worden op aan de buitenkant van het lichaam zichtbare (afwijkende) kenmerken.
2. Muizen en ratten met een wijziging in hun genen waarvan bekend is dat het tot een verhoogde kans op ongerief zou kunnen leiden, te kunnen fokken voor experimenten.
3. Het kunnen wegnemen van een extra stukje weefsel van het dier (bijv. een stukje van het oor of een beetje bloed) om het erfelijk materiaal van het dier vast te stellen. In het merendeel van de dieren (zo'n 90%) kan dit al succesvol worden gedaan op basis van het eerste oorweefsel dat wordt weggenomen. In sommige gevallen (max 10%) is er extra weefsel nodig.

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).

Het grote voordeel van studies in muizen en ratten is dat we, omdat we wijzigingen in hun erfelijk materiaal kunnen aanbrengen, in deze dieren goed kunnen bestuderen hoe het (zoogdier)brein werkt, en hoe het disfunctioneert bij een ziekte. Het kunnen gebruiken van genetisch gewijzigde dieren maakt dergelijk onderzoek mogelijk en efficiënt. Daarmee zijn primaire belanghebbenden onderzoekers en patiënten. Door het gebruik van genetisch gewijzigde dieren zijn er uiteindelijk ook minder proefdieren nodig voor onderzoek.

## 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>Het gaat hier volledig om de fok van dieren met een aangebrachte verandering in erfelijk materiaal. De vergunning wordt gebruikt om vast te stellen of er ongerief is als gevolg van een wijziging in erfelijk materiaal, als dit nog niet bekend is. Om dit vast te stellen bekijken we, van twee generaties van muizen/ratten waarin het erfelijk materiaal stabiel is gewijzigd, vanaf vlak na de geboorte tot volwassenheid, het gedrag, het gewicht en de uiterlijke kenmerken. Ook wordt de vergunning gebruikt om genetisch gewijzigde dieren met een bekend ongerief (bijvoorbeeld blindheid of verminderde beweging) te kunnen fokken voor proeven. Tot slot wordt de aanvraag gebruikt om weefsel van het dier te kunnen verkrijgen (bijvoorbeeld door een extra oorknip of bloedafname) om de staat van het erfelijk materiaal vast te kunnen stellen. Het is belangrijk om te benoemen dat dieren op de huidige vergunning alleen daadwerkelijk gefokt kunnen worden voor experimenten, wanneer er een andere vergunning is die die specifieke proeven met die specifieke dieren toestaat. Met andere woorden, de huidige vergunning is niet voor experimenteel gebruik van de dieren.</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>Om in de nieuw gefokte soort muizen of ratten vast te stellen of de juiste erfelijk overgedragen informatie is gewijzigd, zal er soms een aparte behandeling leiden tot licht ongerief. Dit is meestal bloedafname of een extra oorknip.</p> <p>Het bekijken van de dieren zelf (waarbij we vragenlijsten invullen over hun staat) gebeurt op momenten dat er al reguliere zorg wordt verleend aan de dieren (verschonen, identificatie, spenen, etc.). Dat beperkt het ongerief van het bekijken van de dieren tot maximaal licht ongerief.</p> <p>Bij de meeste lijnen verwachten wij geen welzijnsaantasting die pijn kan veroorzaken. De meeste lijnen hebben geen genetische wijziging waar dat verwacht wordt. Wel zullen er dieren zijn die mogelijk een ziekte ontwikkelen. Wat dat is, hangt af van de genetische wijziging, maar de verwachting is dat het hier bijvoorbeeld zou kunnen gaan om verminderde beweging of blindheid. Mocht dit gebeuren, dan gaan wij in overleg met zowel de dierenarts als de Instantie voor Dierenwelzijn om te kijken hoe we deze dieren met zo min mogelijk ongerief kunnen laten leven. Dit zou bijvoorbeeld kunnen inhouden dat ze al in fok gezet worden voordat ze symptomen krijgen. In uitzonderlijke gevallen zou ernstig ongerief kunnen voorkomen. Voorbeelden daarvan zouden kunnen zijn dat dieren dood worden aangetroffen (en dan wordt ernstig ongerief vermoed). Ernstig ongerief kan ook zijn dat er dieren verlamingsverschijnselen hebben of onvolledige ontwikkeling van bepaalde organen of ledematen hebben.</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>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Soort:</th> <th rowspan="2">Totaal aantal</th> <th colspan="4">Geraamde aantallen naar ernstgraad</th> </tr> <tr> <th>Terminaal</th> <th>Licht</th> <th>Matig</th> <th>Ernstig</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Muizen (<i>Mus musculus</i>)</td> <td>4560</td> <td>0</td> <td>2395</td> <td>1818</td> <td>347</td> </tr> <tr> <td>Ratten (<i>Rattus norvegicus</i>)</td> <td>660</td> <td>0</td> <td>340</td> <td>288</td> <td>32</td> </tr> </tbody> </table>	Soort:	Totaal aantal	Geraamde aantallen naar ernstgraad				Terminaal	Licht	Matig	Ernstig	Muizen ( <i>Mus musculus</i> )	4560	0	2395	1818	347	Ratten ( <i>Rattus norvegicus</i> )	660	0	340	288	32
Soort:	Totaal aantal			Geraamde aantallen naar ernstgraad																			
		Terminaal	Licht	Matig	Ernstig																		
Muizen ( <i>Mus musculus</i> )	4560	0	2395	1818	347																		
Ratten ( <i>Rattus norvegicus</i> )	660	0	340	288	32																		
<p>Wat gebeurt er met de dieren die aan het einde van de procedure in leven worden gehouden?</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Soort:</th> <th colspan="3">Geraamd aantal te hergebruiken, in het habitat-/houderijsysteem terug te plaatsen of voor adoptie vrij te geven dieren</th> </tr> <tr> <th>Hergebruikt</th> <th>Teruggeplaatst</th> <th>Geadopteerd</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Muizen (<i>Mus musculus</i>)</td> <td>750</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Ratten (<i>Rattus norvegicus</i>)</td> <td>50</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Soort:	Geraamd aantal te hergebruiken, in het habitat-/houderijsysteem terug te plaatsen of voor adoptie vrij te geven dieren			Hergebruikt	Teruggeplaatst	Geadopteerd	Muizen ( <i>Mus musculus</i> )	750	0	0	Ratten ( <i>Rattus norvegicus</i> )	50	0	0							
Soort:	Geraamd aantal te hergebruiken, in het habitat-/houderijsysteem terug te plaatsen of voor adoptie vrij te geven dieren																						
	Hergebruikt	Teruggeplaatst	Geadopteerd																				
Muizen ( <i>Mus musculus</i> )	750	0	0																				
Ratten ( <i>Rattus norvegicus</i> )	50	0	0																				

Geef de redenen voor het geplande lot van de dieren na de procedure.

We proberen de dieren zoveel mogelijk te hergebruiken. In sommige gevallen kunnen ze na het bekijken in een studie gebruikt worden. We hebben dat nu op 50% ingeschat. De rest van de dieren zouden fokoverschot zijn.

## 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.

Bepaalde soorten muis en/of rat met een mogelijk ziekteverschijnsel worden gefokt om specifieke wetenschappelijke vragen te beantwoorden. Vaak leidt de genetische wijziging tot een specifieke ziekte die juist onderzocht wordt in het onderzoek en soms leidt de wijziging tot een behandeling van een ziekte. Ons onderzoek richt zich vaak op het ontstaan van hersenziekte en voor dit onderzoek zijn genetische diermodellen nodig.

### 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.

Regelmatig wordt overlegd tussen de fok coördinator, de onderzoekers en eventueel de Instantie voor Dierenwelzijn, om te bekijken of de fokstrategie nog voldoet, om het aantal geproduceerde dieren af te stemmen op de vraag naar een bepaalde lijn. Als er niet meteen dieren voor een experimenten nodig zijn, zal een gesprek worden aangegaan met de onderzoeker om de fok aan te passen of te stoppen. Dit is in overeenstemming met het beleid van de Instantie voor Dierenwelzijn, waar we nauw mee samenwerken. Er vindt o.a. 2x per jaar een gesprek plaats met de onderzoeker, fokcoördinator en de lokale Instantie van Dierenwelzijn. Dergelijke afstemming zorgt ervoor dat er bijvoorbeeld minder fokoverschotten zijn, wat leidt tot vermindering van het aantal dieren.

### 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.

Bij de fok van lijnen met een mogelijk ziekmakende genetische wijziging is qua verfijning de meeste winst te halen bij het aanpassen van de fok zodat er geen dieren geboren zullen worden waar de meeste kans op ongerief is. Als er voor een ziekteverschijnsel al een passende maatregel effectief is bevonden om het te voorkomen of te beperken, zal die ook worden toegepast op de nieuwe soort gefokte dieren. Enkele van de lijnen hebben niet of nauwelijks kans op een probleem (of alleen op veel hogere leeftijd). Waar mogelijk wordt het experiment uitgevoerd met dieren vóórdat er een probleem optreedt. Als de dieren niet meer gebruikt kunnen worden in het experiment zullen ze, voordat het probleem optreedt, gedood worden om het ongerief te beperken.

Licht de keuze van de soorten en de bijbehorende levensstadia toe

De hersenen van muizen, ratten en mensen hebben verschillen, maar ook heel veel gelijkenissen. Bijvoorbeeld in termen van de hersengebieden (en celtypes daarbinnen) die bestaan. Het grote voordeel van studies in muizen en ratten is dat we door genetische wijzigingen in deze dieren veel beter kunnen begrijpen hoe het brein werkt, en hoe het bij ziekte niet goed functioneert. We kijken naar verschillende levensstadia: van geboorte tot aan volwassenheid. De precieze momenten waarop

we de nieuw gefokte soort muizen of ratten dieren bekijken (monitoren) zijn: als de dieren 1 week oud zijn, 2 weken oud zijn, op speenleeftijd (ongeveer 3 weken) en als ze 8 weken oud zijn).

## VOOR EEN BEOORDELING ACHTERAF GESELECTEERD PROJECT

Project geselecteerd voor BA?	ja
Termijn voor BA	16-09-2031
<a href="#">Reden voor de beoordeling achteraf</a>	
Bevat ernstige procedures	ja
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	
--	--

Current version: 7.11.202509031141 (d744084)Version date: 2025-09-03 11:41:56

[Top](#) | [Contact](#) | [Cookies](#) | [Privacy\\_policy](#) | [Legal notices](#) | [Accessibility](#)



## 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? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in	11500
		<input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen	
1.2	Wat voor aanvraag doet u?	<input checked="" type="checkbox"/> Nieuwe aanvraag > Ga verder met vraag 1.3	
		<input type="checkbox"/> Wijziging > Vul hiernaast het AVD nummer van uw vergunde project in en ga verder met vraag 2.1	
		<input type="checkbox"/> 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 diens gemachtigde (indien van toepassing)	Titel Voorletters Achternaam <input type="checkbox"/> Dhr <input type="checkbox"/> Mw
		E-mailadres gemachtigde	
	Vul de gegevens van het postadres in.	Straat- en huisnummer	Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht 50
		Postcode en plaats	3584CJ UTRECHT
		Postbus, postcode en plaats	80.125 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	Translational Neuroscience
		Telefoonnummer	
		E-mailadres	

1.5 (Indien van toepassing) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters		<input type="checkbox"/> Dhr <input checked="" type="checkbox"/> Mw
	Functie		
	Afdeling		
	Telefoonnummer		
	E-mailadres		
1.6 (Indien van toepassing) 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.	(Titel) Naam en voorletters		<input type="checkbox"/> Dhr <input type="checkbox"/> Mw
	Functie		
	Afdeling		
	Telefoonnummer		
	E-mailadres		
1.7 (Optioneel) 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 > Stuur dan het ingevulde formulier <i>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 hieronder 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 negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn?	<input checked="" type="checkbox"/> Nee > Ga verder met vraag 3
	<input type="checkbox"/> Ja > Geef hieronder 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 mei 2025
	Einddatum (t/m)	5 jaar na afgeven beschikking
3.2 Wat is de titel van het project?	Het fokken van genetisch gewijzigde dieren voor biomedisch onderzoek	
3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?	Het fokken van genetisch gewijzigde dieren voor biomedisch onderzoek	
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	
<input checked="" type="checkbox"/> Projectvoorstel	Aantal bijlage(n) dierproeven 1
<input checked="" type="checkbox"/> Niet-technische samenvatting	
Overige bijlagen, indien van toepassing	
<input type="checkbox"/> Melding machtiging	
<input type="checkbox"/>	

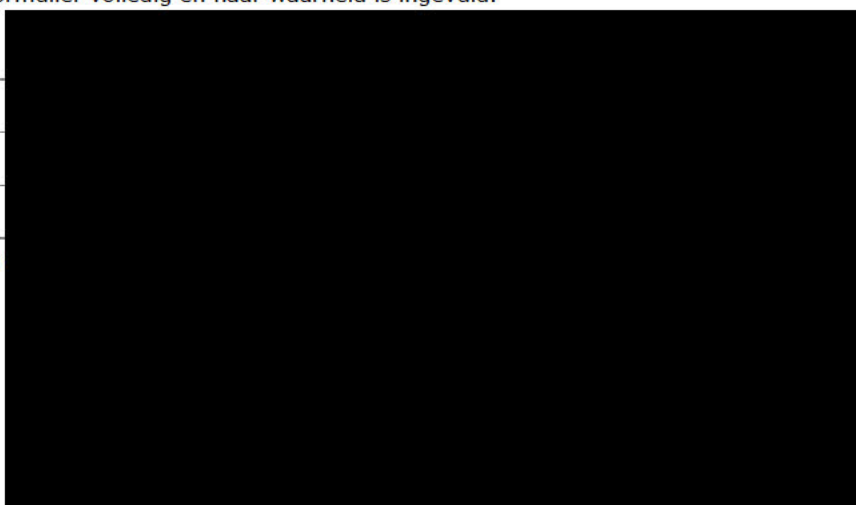
## 6 Ondertekening

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
Datum
Handtekening





Centrale Commissie Dierproeven

## 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. (0800-789 0789).

### 1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	11500
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	UMC Utrecht
1.3	Vul de titel van het project in.	Het fokken van genetisch gewijzigde dieren voor hersenonderzoek

### 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

---

Forensisch onderzoek

---

Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

---

## 3 Algemene projectbeschrijving

### 3.1 Achtergrond

---

Licht het project toe. Beschrijf de aanleiding, de achtergrond en de context. Besteed aandacht aan de bij vraag 2.1 aangekruiste categorieën.

---

#### **Genetisch gemodificeerde muizen en ratten in neurobiologisch onderzoek**

Hersenonderzoek heeft meerdere belangrijke doelen. Een doel is het inzicht bieden in de fundamentele werkingsmechanismes van het brein. Anderzijds poogt hersenonderzoek te ontrafelen hoe hersenaandoeningen tot stand komen en hoe ze voorkomen en/of behandeld kunnen worden. Het bestuderen van het (menselijk) brein is enorm uitdagend (zie voor gegevens die volgen o.a. <https://www.hersenstichting.nl/de-hersenen/werking-van-de-hersenen>): In een menselijk brein zitten naar schatting zo'n 85 miljard ( $10^9$ ) neuronen en ook nog eens minstens zoveel andersoortige hersencellen waaronder glia. De neuronen zijn ook nog eens op te delen in verschillende subtypes o.a. op basis van de neurotransmitters en andere factoren die ze kunnen afscheiden, wat weer bepalend is voor of ze andere stimuleren of remmen in hun activiteit. Een enkel neuron kan ruim meer dan 1000 connecties maken. Het aantal connecties tussen hersencellen binnen het menselijk brein loopt daarmee ruim in de biljarden ( $10^{12}$ ). Deze diversiteit en veelvoud aan cellen bevindt zich allemaal in een volume van grofweg  $1200 \text{ cm}^3$  (ongeveer een gemiddeld volwassen human brein). Veelal lopen deze connecties tussen verschillende soorten hersencellen door elkaar heen, zodat elk stukje hersenweefsel een enorme complexiteit herbergt. De relevante processen die in de hersenen optreden gaan ook nog eens heel snel. Een actie potentiaal, een cruciale communicatiemethode van een neuron heeft een kinetiek van luttele milliseconden. En ruim binnen een minuut kunnen nieuwe eiwitten gemaakt worden in hersencellen.

De neuronale netwerken zijn daarmee een complexe, snel acterende, dynamische wirwar van connecties. Uit die connecties tussen op zich ook veranderlijke cellen (en ook nog de samspraak tussen brein en andere organen) komt cognitie, emotie, motoriek, en gedrag als geheel voort. Wanneer er een hersenaandoening is (nu 4 miljoen van de 18 miljoen Nederlanders), zijn er ook altijd grote delen van neuronale netwerken uit het lood geslagen.

Er is al met al extreem hoge resolutie nodig om dergelijke neuronale netwerken, en ook de processen binnen de hersencellen zelf, te kunnen bestuderen. De resoluties van huidige hersenscanmethodes (bijv. fMRI) geven goede *macro* niveau inzichten, maar hebben niet de cellulaire resolutie om de complexiteit van hersencellen en hun connecties op *micro* niveau in beeld te brengen. Er zijn opkomende technieken die niet gebruik maken van proefdieren, zoals organoiden. Echter, is een organoide niet een klein stukje hersenen. Het heeft niet dezelfde complexiteit, en uiteraard is de complexiteit die er wel in zit niet functioneel gekoppeld aan hersenprocessen en gedrag.

Sinds lange tijd worden er binnen de neurowetenschappen ook studies gedaan in proefdieren, vooral in muizen en ratten. De breinen van dergelijke dieren kunnen vaak, zeker met huidige geavanceerde methodes, met enorm hoge ruimtelijke en temporele resolutie bestudeerd worden. Daarnaast kunnen cellulaire processen in groot detail worden ontrafeld. Het is evident dat een knaagdierbrein geen mensenbrein is, maar er zit wel een grote evolutionaire verwantschap in de opbouw van verschillende soorten zoogdierbreinen, inclusief de mens. Zeker wanneer we spreken in termen van de fundamentele van neuroanatomie (bijv. welke hersengebieden zijn er), neurofysiologie (hoe werken hersencellen), de complexiteit van connecties tussen hersencellen, en de koppeling van dergelijke neuronale netwerken aan hersenfunctie en uiteindelijk gedrag.

---

Een belangrijk voordeel van de studie van muizen en ratten binnen de neurobiologie, is dat er de mogelijkheid is om genetisch gemodificeerde organismes (GMOs) te gebruiken. Dit kan nuttig zijn om meerdere redenen. Vaak gebruikt men GMOs bijvoorbeeld om specifiek een bepaald soort hersencellen te kunnen visualiseren of zelfs manipuleren. Soms is het om de functie van een specifiek gen te kunnen bestuderen (bijvoorbeeld door het gen uit te schakelen, of door een gemuteerde vorm van het gen te introduceren). Door dergelijke mogelijkheden vergroot het gebruik van GMOs enorm de slagkracht van dierexperimenteel onderzoek wanneer het gaat om *oorzakelijke* relaties aan te tonen (bijv activatie van hersencel type X zorgt voor gedrag Y; of het aanbrengen van genmutatie A zorgt voor hersenproces B). Zo brengt dierexperimenteel werk, zeker met GMOs, oorzakelijkheid binnen de neurowetenschap.

Genetisch gewijzigde muizen en ratten zijn onmisbaar in de experimenten die wij binnen onze afdeling doen. GMOs kunnen in sommige gevallen commercieel verkregen worden. Echter om genetisch gemodificeerde muizen of ratten te verkrijgen is het soms ook nodig om een nieuwe GMO lijn zelf te fokken. Dit is het geval bijvoorbeeld wanneer een bepaalde inkruising tussen meerdere andere GMO lijnen nodig is. Binnen onze afdeling worden met tussen de 75 en 150 lijnen gefokt (waarvan ~95% muis), waarvan het grootste deel genetisch gemodificeerd is. Jaarlijks stoppen er lijnen (eventuele cryopreservatie waar nodig geacht) en worden er nieuwe lijnen ingekruist, waarmee nieuwe lijnen soms gecreëerd worden, of aangekocht (vaak elders in de EU gefokt).

#### **Vergunningsplichtigheid van handelingen relevant voor de fok van GMOs**

In een aantal gevallen zal de genetische wijziging kunnen leiden tot een pathologisch fenotype en dus mogelijk tot ongerief voor het dier. Conform de betreffende regelgeving en adviezen (zie de [herziene handreiking genetisch gewijzigde dieren](#) van de CCD, alsmede het beleidsdocument van Utrechtse IvD over de [aanschaf en fok van proefdieren](#)) is het daarom noodzakelijk een vergunning aan te vragen voor:

1. Het fokken van nieuwe GMO lijnen waarvan nog niet is vastgesteld of een pathologisch fenotype zich zal ontwikkelen (veroorzaakt door de genetische modificatie). Dieren die op deze lijnen worden gefokt zijn vergunningsplichtig, totdat is bewezen dat de genetische wijziging geen ongerief veroorzaakt.
2. Het fokken van dieren van GMO lijnen met reeds bekend aantoonbaar pathologisch fenotype. Fok van dieren van dergelijke GMO lijnen blijft altijd vergunningsplichtig.
3. In beide gevallen kan er ook soms sprake zijn van de noodzaak van invasieve genotypering. Een eerste oorknip ter identificatie van het dier kan doorgaans ook gebruikt worden voor de genotypering en is niet zelf vergunningsplichtig. Echter, er kunnen incidenteel bepaalde muizen zijn waar er een extra handeling nodig is, zoals bloedafname, voor een betere genotypering, of een tweede oorknip (indien de genotypering op de eerste niet tot uitsluitel leidde). In dat geval is die extra handeling voor zogenaamde invasieve genotypering ook vergunningsplichtig.

Ten behoeve van een verbeterd overzicht kiezen wij hier voor een centrale aanvraag voor fok met (mogelijk) ongerief, die geldt voor onze afdeling als geheel.

In Box 1 (zie onder) noemen wij ziektebeelden en speerpunten waar wij binnen de afdeling veel onderzoek naar doen. Het is goed te benadrukken dat de huidige aanvraag alleen betrekking heeft op de vergunning van de fok van muizen/ratten met (mogelijk) ongerief voor dieren die voor dergelijk onderzoek worden gebruikt. De huidige aanvraag dient niet om experimentele handelingen te verrichten in deze transgene lijnen op deze diverse onderzoeksterreinen. Voor de vergunning van die experimentele handelingen zijn er (en zullen er verder worden aangevraagd) andere project-specifieke CCD vergunningen. Alleen wanneer er een project-specifieke CCD is verkregen voor een bepaald onderzoek waarvoor transgene muizen/ratten nodig zijn, dan kan er middels de huidige overkoepelende CCD aanvraag gefokt worden voor zo een transgene lijn.

**Box 1: Voorbeelden van ziektebeelden en speerpunten waar wij binnen de afdeling veel onderzoek naar doen met transgene muizen/ratten.**

**[1] Dementie / Ziekte van Alzheimer**

*Voorbeeld: CCD project AVD11500202216540, met als samengevat doel:*

De ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende vorm van dementie en treft wereldwijd tientallen miljoenen mensen. Het leidt tot progressieve achteruitgang van het geheugen en het denkvermogen, waardoor dagelijkse handelingen moeilijk of onmogelijk worden. Dit heeft niet alleen een grote impact op de levenskwaliteit van patiënten en hun naasten, maar ook op de samenleving als geheel, door de toenemende druk op de zorg en de hoge maatschappelijke kosten. Nu de wereldbevolking vergrijsst, neemt het aantal Alzheimerpatiënten snel toe, wat van deze ziekte een urgente volksgezondheidskwestie maakt.

Hoewel er al decennialang onderzoek wordt gedaan naar Alzheimer, is de precieze oorzaak van de ziekte nog steeds onduidelijk. Lange tijd richtte het onderzoek zich vooral op de zenuwcellen (neuronen), maar recente bevindingen tonen aan dat ook gliacellen – zoals astrocyten en microgliacellen – een cruciale rol spelen in het functioneren van de hersenen. Deze cellen ondersteunen neuronene, zorgen voor de afvoer van schadelijke eiwitten en reguleren ontstekingsprocessen. Bij Alzheimer worden deze gliacellen geconfronteerd met ophopingen van amyloïd-eiwit in de hersenen. Dit eiwit klontert samen tot plaques, die een chronische ontstekingsreactie (neuroinflammatie) op gang brengen. Microgliacellen proberen deze plaques op te ruimen, maar slagen daar niet in en scheiden ontstekingsfactoren uit die de hersenfunctie verder aantasten.

Het doel van dit onderzoeksproject is om te begrijpen of die chronische neuroinflammatie de directe oorzaak is van geheugenproblemen bij Alzheimerpatiënten. Binnen dit onderzoek wil men (1) achterhalen welke moleculaire veranderingen optreden in gliacellen tijdens het ziekteproces; (2) vaststellen of deze veranderingen verantwoordelijk zijn voor de geheugenstoornissen; (3) nagaan of het mogelijk is om deze veranderingen te beïnvloeden en zo de ziekte af te remmen of te stoppen; en (4) technieken ontwikkelen om deze veranderingen in levende dieren zichtbaar te maken via hersenbeeldvorming.

Voor dit onderzoek zijn transgene muismodellen onmisbaar. Deze muizen dragen genetische mutaties die ook bij mensen met Alzheimer worden aangetroffen, waardoor ze op gecontroleerde wijze belangrijke kenmerken van de ziekte nabootsen – zoals plaquevorming, ontsteking en geheugenproblemen. Dankzij deze modellen worden in dit onderzoek heel gericht bepaalde genen in- of uitgeschakeld in specifieke celtypen (zoals glia) om vervolgens de impact te meten op het gedrag en geheugen van de dieren. Zulke experimenten kunnen niet worden uitgevoerd met gekweekte cellen of humaan hersenweefsel alleen, omdat leren en geheugen alleen in een levend brein bestudeerd kunnen worden. In dit project worden verschillende transgene Alzheimermuizen op jonge en oudere leeftijden worden onderzocht. Via gedragstaken, hersenoperaties, beeldvorming en weefselanalyse wordt onderzocht hoe de ziekte zich ontwikkelt en hoe ingrepen – zoals medicatie of genetische manipulatie – het ziekteproces kunnen beïnvloeden. De inzichten uit dit fundamentele onderzoek zijn essentieel om nieuwe, gerichte behandelingen voor Alzheimer te ontwikkelen.

**[2] Ziekte van Parkinson**

*Voorbeeld: CCD project AVD11500202418519, met als samengevat doel:*

De ziekte van Parkinson is een progressieve neurologische aandoening die wereldwijd miljoenen mensen treft. Een van de belangrijkste kenmerken van deze ziekte is het afsterven van dopamine

producerende zenuwcellen in het brein, wat leidt tot ernstige bewegingsproblemen (zoals trillen, stijfheid en traagheid) en cognitieve symptomen (zoals verminderde aandacht, motivatie en impulscontrole). Ondanks bestaande medicamenteuze behandelingen, die vooral gericht zijn op symptoombestrijding, is er momenteel geen therapie beschikbaar die het verlies van deze dopaminecellen kan herstellen of de ziekte kan stoppen.

Dit onderzoeksproject richt zich op de ontwikkeling en evaluatie van stamceltherapieën als een potentiële manier om deze onderliggende schade in het brein te herstellen. In plaats van uitsluitend de symptomen te onderdrukken, wordt in dit project onderzocht of stamcellen kunnen bijdragen aan het daadwerkelijke herstel van de structuur én de functie van het dopaminesysteem in de hersenen. Specifiek wordt gekeken naar twee vormen van behandeling: directe toediening van mesenchymale stamcellen (MSCs), en een combinatie van deze stamcellen met een farmacologische stof die het herstel mogelijk versterkt.

Om dit te onderzoeken, wordt er gebruik gemaakt van muismodellen waarin de ziekte van Parkinson wordt nagebootst door het kunstmatig opwekken van dopaminecelverlies in het brein. Binnen dit model worden geavanceerde technieken toegepast zoals hersenoperaties, dopamine- en neuronale activiteitssensoren, en gedragsanalyses, die samen inzicht geven in hoe het brein functioneert tijdens relevante taken.

Aangezien de kernvraag van dit onderzoek draait om het meten van herstel van hersencelfunctie tijdens daadwerkelijk gedrag (zoals beweging en aandacht), is een levend organisme nodig waarin zowel neurologische processen als gedragsuitkomsten betrouwbaar kunnen worden bestudeerd. Muizen bieden hiervoor een geschikt model, en in transgene muizen in het bijzonder kunnen de juiste neuronale celtypes (bijv dopamine cellen en cellen die dopamine-gevoelig zijn) die betrokken zijn bij de ziekte met hogere resolutie in kaart gebracht worden en gemeten worden.

Het uiteindelijke doel van dit project is om fundamenteel inzicht te verkrijgen in de werking en mogelijkheden van stamceltherapie bij de ziekte van Parkinson, met als langetermijnvisie het ontwikkelen van therapieën die de onderliggende hersenschade daadwerkelijk kunnen herstellen

### **[3] Amyotrofische Laterale Sclerose**

*Voorbeeld: CCD project AVD11500202216085, met als samengevat doel:*

Amyotrofische Laterale Sclerose (ALS) is een progressieve en fatale zenuw-spierziekte die jaarlijks duizenden mensen in alleen al Europa treft. Bij ALS sterven motorneuronen — zenuwcellen die spierbewegingen aansturen — langzaam af. Hierdoor raken patiënten geleidelijk verlamd en overlijden zij meestal binnen vijf jaar na diagnose, vaak door uitval van de ademhalingsspieren. Op dit moment is er geen genezing beschikbaar. Het enige goedgekeurde medicijn, riluzole, verlengt het leven gemiddeld slechts met enkele maanden. Eén van de belangrijkste belemmeringen voor het ontwikkelen van effectievere therapieën is het beperkte begrip van de onderliggende ziekteprocessen. Het doel van dit project is om inzicht te krijgen in de moleculaire mechanismen die leiden tot ALS.

Daartoe wordt in dit project onderzocht hoe specifieke genen die geassocieerd zijn met ALS bijdragen aan het ontstaan en verloop van de ziekte. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van genetisch gemodificeerde muizen die dezelfde mutaties dragen als gevonden bij menselijke ALS-patiënten. Door het gedrag, de spierkracht en hersenactiviteit van deze muizen over de tijd te volgen, kunnen patronen geïdentificeerd worden die samenhangen met de ontwikkeling van de ziekte.

Het onderzoek omvat metingen in verschillende levensfasen, van embryo tot oude muis. Zo kan het beginstadium van de ziekte — nog vóór zichtbare symptomen optreden — ook worden bestudeerd.

Naast gedragsanalyses (zoals testen van mobiliteit en geheugen) worden weefsels van de hersenen, het ruggenmerg en spieren onderzocht met geavanceerde technieken. Ook worden menselijke cellen van ALS-patiënten ingezet om dierdata te valideren en aan te vullen, bijvoorbeeld in de vorm van hersencellen die in het laboratorium uit huidcellen worden opgewekt of mini-hersenen ('organoïden').

Het gebruik van dieren, met name genetisch gemodificeerde muizen, is in dit onderzoek essentieel. ALS is een complexe aandoening waarbij verschillende celtypes in het zenuwstelsel — zoals neuronen en steuncellen — op elkaar inwerken. Die interacties laten zich niet volledig nabootsen in celkweken of computermodellen. De transgene muismodellen laten een ziekteverloop zien dat goed vergelijkbaar is met ALS bij mensen en zijn dus cruciaal om ziekteprogressie en behandelresponst te bestuderen.

Waar mogelijk worden aantallen dieren beperkt door efficiënte experimentele opzet, hergebruik van dieren of het combineren van metingen binnen hetzelfde individu.

Op korte termijn zal dit project bijdragen aan het fundament van kennis over ALS, met inzichten in hoe genetische veranderingen leiden tot zenuwschade. Op langere termijn kan dit leiden tot de ontwikkeling van gerichtere therapieën die het ziekteverloop vertragen of mogelijk stoppen.

#### **[4] Effecten van stress op het brein**

*Voorbeeld: CCD project AVD11500202115335, met als samengevat doel:*

Stress beïnvloedt onze hersenen op een manier die ongezond eetgedrag in de hand werkt. Onder druk grijpen veel mensen sneller naar calorierijk junkfood, met negatieve gevolgen voor de gezondheid. Bij sommige mensen draagt dit stress-gedreven eetgedrag bij aan de ontwikkeling van overgewicht of eetstoornissen. Toch is er nog relatief weinig bekend over hoe stress op hersenniveau precies leidt tot impulsieve voedselkeuzes. Dit preklinisch onderzoeksproject wil dit adresseren.

Het project richt zich op twee hersensystemen die betrokken zijn bij stress en besluitvorming over voedselinname. Systeem 1 zendt stresssignalen uit in de hersenen; systeem 2 speelt een centrale rol bij het maken van keuzes zoals "wel of niet eten." Het doel van het project is om te achterhalen hoe stress deze twee netwerken beïnvloedt en hoe dit leidt tot veranderingen in impulscontrole en eetgedrag.

Het onderzoek bestaat uit twee delen. In het eerste deel worden de effecten van stress onderzocht op het niveau van individuele hersencellen: hoe verandert stress de communicatie tussen stressgerelateerde hersengebieden en besliscentra in de hersenen? In het tweede deel worden experimenten uitgevoerd op netwerk-niveau: hoe beïnvloedt stress de dynamiek tussen hersengebieden tijdens daadwerkelijk eetgedrag?

Om deze complexe interacties te kunnen onderzoeken, wordt gebruik gemaakt van muizen. Muizen tonen, net als mensen, stress-gedreven eetgedrag, wat waarschijnlijk een evolutionaire basis heeft. Bovendien zijn de betrokken hersengebieden en verbindingen in grote lijnen vergelijkbaar met die van mensen. Wat muizen extra geschikt maakt, is de brede beschikbaarheid van genetisch gemodificeerde lijnen. In deze muizen zijn specifieke hersenceltypes genetisch aangepast zodat ze oplichten of kunnen worden geactiveerd of geremd. Hierdoor kan in detail bekeken en gemanipuleerd worden hoe individuele neuronale celtypes reageren op stress en wat hun rol is in gedrag.

De inzichten uit dit onderzoek kunnen op termijn relevant zijn voor wetenschappers en klinici die zich bezighouden met stress, obesitas of eetstoornissen.

#### **[5] Anorexia Nervosa**

*Voorbeeld: CCD project AVD11500202417980, met als samengevat doel:*

Anorexia nervosa is een ernstige psychiatrische aandoening met het hoogste sterftecijfer van alle psychische ziekten. Patiënten kampen niet alleen met extreem gewichtsverlies, maar ook met een intense angst voor voedsel en obsessieve hyperactiviteit. Ondanks het grote lijden bij patiënten en hun omgeving, bestaat er nog geen behandeling die direct aangrijpt op de onderliggende biologische mechanismen van de ziekte. Dit komt vooral doordat de neurobiologie van anorexia nervosa nog onvoldoende begrepen is.

Het doel van dit fundamenteel onderzoek is om meer inzicht te verkrijgen in de hersenprocessen die aan anorexia nervosa ten grondslag liggen. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van diermodellen die verschillende kenmerken van de ziekte nabootsen, zoals het zogeheten "activity-based anorexia" (ABA)-model. In dit model vertonen muizen of ratten een combinatie van voedselbeperking en overmatige activiteit in een loopwiel, wat leidt tot gewichtsverlies en gedrag dat sterk lijkt op symptomen van anorexia bij de mens. Daarnaast wordt er gewerkt met een model dat angst voor voedsel opwekt door middel van geconditioneerde voedselvermijding, waarbij dieren voedsel leren vermijden dat eerder een misselijkmakende ervaring veroorzaakte.

Het project richt zich op het identificeren van specifieke zenuwcellen die betrokken zijn bij anorectisch gedrag, zoals eetlustvermindering, angst en hyperactiviteit. Door gebruik te maken van moderne technieken zoals virale vectoren, optogenetica en fiber photometrie kunnen deze hersencellen niet alleen gemeten, maar ook gericht beïnvloed worden. Daarmee wordt onderzocht of het aanpassen van de activiteit van deze cellen het pathologische gedrag kan verlichten. Dit opent de deur naar mogelijke toekomstige behandelingen, bijvoorbeeld met geneesmiddelen of genterapie die zich specifiek op deze celtypes richten.

Het gebruik van diermodellen is in dit onderzoek onmisbaar. Gedrag en metabolisme zijn complexe processen die niet adequaat in een kweekschaal of computermodel te bestuderen zijn. Bovendien maken genetisch gemodificeerde muizen het mogelijk om afzonderlijke celtypes te volgen en hun activiteit in realtime te meten of te beïnvloeden. Op termijn zal dit project leiden tot beter begrip van de biologische mechanismen die anorectisch gedrag aansturen, bijdragen aan het wetenschappelijke en maatschappelijke besef dat anorexia nervosa een biologische component heeft, en mogelijk de

basis leggen voor biologie-gebaseerde behandelingen die aanvullend werken op bestaande psychologische therapieën.

### **[6] Ontwikkeling van het brein en gerelateerde stoornissen**

*Voorbeeld: CCD project AVD11500202114777, met als samengevat doel:*

De ontwikkeling van het zenuwstelsel is een uiterst complex proces waarbij miljarden zenuwcellen en hun uitlopers (axonen) op precies de juiste manier met elkaar moeten worden verbonden. Deze "bedrading" vormt de basis voor alles wat het brein doet, van het aansturen van bewegingen tot het verwerken van emoties. Tijdens de embryonale ontwikkeling verplaatsen zenuwcellen zich naar hun uiteindelijke positie in de hersenen en leggen hun verbindingen aan via een soort interne navigatiecode. Die navigatie wordt mogelijk gemaakt door een reeks eiwitten die signalen geven over richting en bestemming.

Verstoringsen in deze navigatie kunnen leiden tot structurele fouten in de bedrading van het brein, met verscheidene (ontwikkelings)stoornissen tot gevolg. Het doel van dit project is om de werking van de eiwitten met een rol in de navigatie van zenuwbanen beter te begrijpen en hun rol bij de vorming én het behoud van zenuwcelnetwerken te ontrafelen.

Om dit te onderzoeken wordt gebruik gemaakt van genetisch aangepaste muizen, waarin bepaalde netwerken of hersencellen zichtbaar gemaakt worden via fluorescerende merkers. Zo kunnen specifieke zenuwcellen gevolgd, geïsoleerd en bestudeerd worden. Door gerichte genetische aanpassingen kunnen afzonderlijke navigatie-eiwitten tijdelijk of lokaal worden uitgeschakeld, om hun functie te bepalen. In sommige gevallen worden herseningrepen of injecties toegepast, bijvoorbeeld om stoffen direct in het brein toe te dienen of genetische manipulatie uit te voeren, ook bij embryo's in de baarmoeder.

Het gebruik van genetisch gemodificeerde muizen is noodzakelijk voor dit onderzoek. In vitro-systemen, zoals celkweken of mini-hersenen ('organoïden'), geven slechts een beperkt beeld van de dynamische interacties tussen zenuwcellen, steuncellen en het groeiende brein. Muizen bieden de mogelijkheid om het hele proces — van celgeboorte tot netwerkvorming en gedrag — in context te volgen. De onderliggende biologische mechanismen zijn bovendien sterk vergelijkbaar met die van mensen, waardoor de resultaten relevant zijn voor het begrijpen van menselijke hersenziekten. Dit onderzoek draagt bij aan onze kennis van hoe het brein gevormd wordt — en wat er misgaat wanneer dat proces ontspoord.

## **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.

Deel 1. Het bepalen van een potentieel pathologisch fenotype in nieuwe genetisch gemodificeerde lijnen en het volgen van deze lijnen totdat dit kan worden vastgesteld. Hiervoor zal de nieuwe lijn gemonitord worden en beoordeeld worden op uitwendig zichtbare (afwijkende) kenmerken.

Deel 2. De fok van aanwezige lijnen waarvan al bekend is dat er kans is op een pathologisch fenotype, is vergunningsplichtig. De vergunning dient voor het in stand houden van foklijnen met een pathologisch fenotype waaruit dieren beschikbaar gesteld worden voor experimenten. Alleen de dieren die gebruikt zijn voor de fok en niet in een experiment gebruikt worden, worden onder deze vergunning geregistreerd.

Deel 3. Voor beide gevallen geldt ook dat er de noodzaak kan zijn om invasieve genotypering te doen (bijv. door middel van het afnemen van bloed, of het zetten van een extra oorknip). Ook voor die handeling dient deze aanvraag.

### 3.2.2 Hoe wordt de haalbaarheid van het directe doel gewaarborgd?

Onze afdeling heeft al meer dan 25 jaar ervaring met het fokken van genetisch gewijzigd dieren en met het monitoren en vastleggen van afwijkingen die een mogelijke impact hebben op het welzijn van de dieren. Er is ruime ervaring met het in stand houden van genetisch gewijzigde lijnen en het herkennen van een pathologisch fenotype. Onze afdeling heeft een fokcoördinator in dienst die specifiek adviseert bij het fokken van (GMO) lijnen.

### 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.

## 3.3 Belang

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

**Wetenschappelijk belang:** Voor veel medisch biologisch onderzoek is het van belang om over genetisch gemodificeerde dieren te beschikken. Op deze wijze kan o.a. voor kandidaatgenen met correlatieve betrokkenheid met hersenziektes gekeken worden naar de (oorzakelijke) rol van dergelijke genen in de hersenopbouw/-fysiologie en/of in gedrag. Ook kan het belang van (dis)functie van bepaalde delen van neuronale netwerken bestudeerd worden in relatie tot problemen in cognitie/emotie/motoriek (zie ook sectie 3.1).

**Maatschappelijk belang:** 4 van de 18 miljoen Nederlanders kampen momenteel met een hersenaandoening. Wereldwijd is de frequentie van hersenziektes ook zeer groot. Deze aandoeningen hebben grote gevolgen voor de patiënten, voor hun naasten en voor de maatschappij als geheel. Het ontwikkelen van preventie- en behandelmethodes blijft een prioriteit. Het gebruik van GMOs geeft de mogelijkheid om verfijnd de (dis)functie van een brein, ook in relatie tot gedrag, te bestuderen. Daarnaast geeft het de mogelijkheid om therapieën te testen in modelsystemen voor ziektebeelden. Het is welbekend dat er bepaalde complicaties zijn in de translatie van bevindingen in dierexperimenteel onderzoek naar de patiënt. Niet elke stof die werkt in een muis/rat werkt ook per se zoals gehoopt in een mens. Wel is het goed om de grotere context daarbij ook in ogenschouw te nemen. Behandelmethodes voor hersenaandoeningen moeten beter, maar er is wel degelijk ook grote vooruitgang geboekt in de laatste eeuw in de behandeling van deze aandoeningen, en dierexperimenteel onderzoek heeft daar een belangrijke bijdrage in gespeeld. Vooralsnog blijft dierexperimenteel onderzoek, ook zeker met GMOs, een onmisbare component van de grotere onderzoeksstrategie, met complementaire delen daarin, die beoogt om hersenaandoeningen te begrijpen en te behandelen.

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

Onderzoekers aan onze afdeling zijn directe belanghebbenden. Op deze wijze kunnen zij effectief beschikken over de gewenste dieren die nodig zijn voor het onderzoek.

De fokcoördinator is een andere belanghebbende omdat op deze wijze er een overzichtelijke centrale vergunning is voor fokactiviteiten met kans op ongerief.

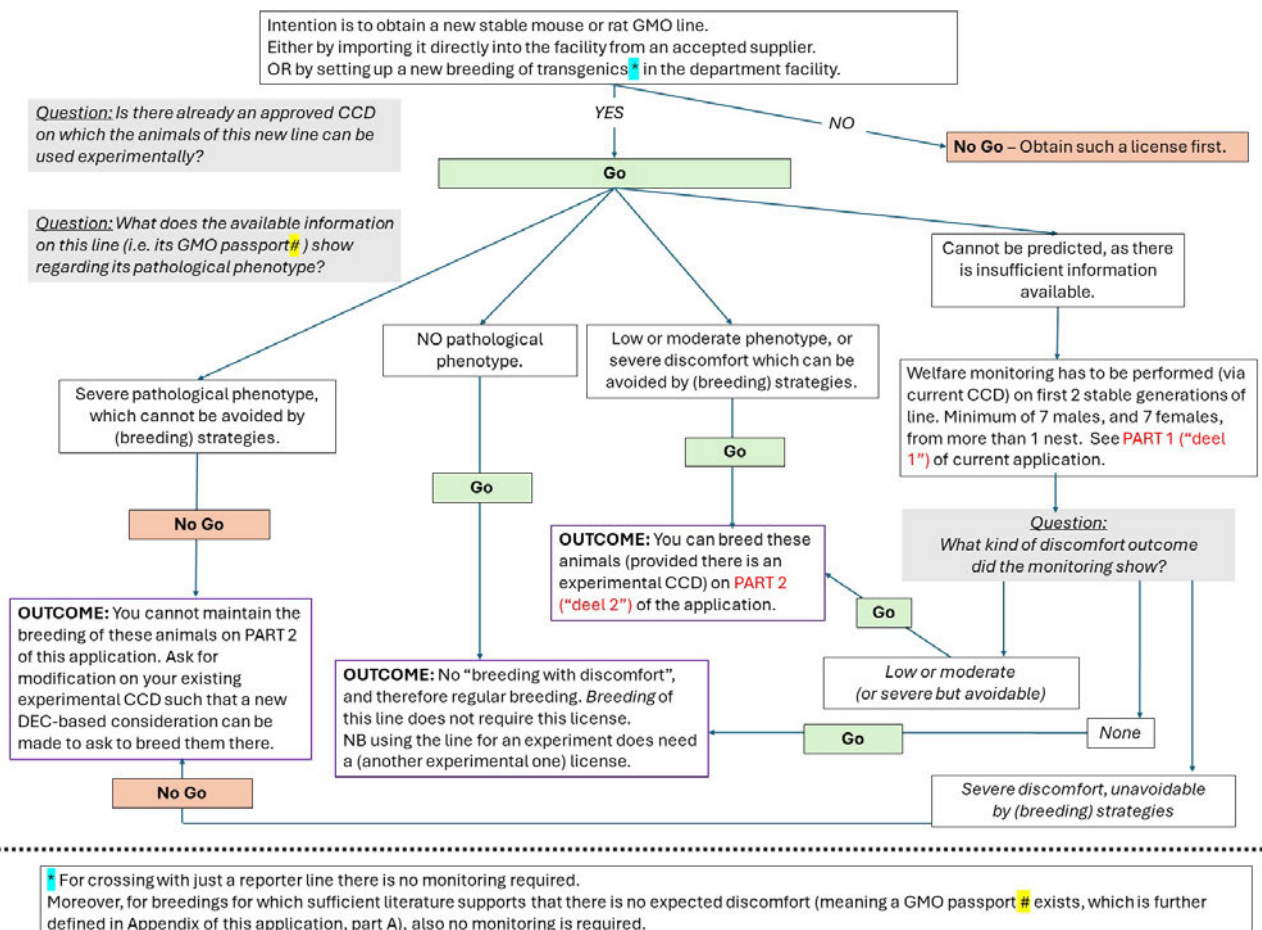
De fokdieren onder deze vergunning, maar ook toekomstig te gebruiken proefdieren zijn belanghebbende. Op deze vergunning wordt goed in kaart gebracht in hoeverre bepaalde transgene lijnen al dan niet ongerief hebben en op welk moment. Tevens wordt er binnen deze vergunning ook gekeken naar de meest verfijnde manier van het opzetten van een fok waarbij een pathologisch fenotype is vastgesteld, waarmee de kans op ongerief tot een noodzakelijk minimum beperkt blijft. Op deze wijze is het bijvoorbeeld mogelijk om ervoor te kiezen om fokdieren van een bepaalde transgene lijn minder lang te gebruiken voor de fok dan normaliter conform het beleid is, indien onze bevindingen zouden aantonen dat voor deze specifieke lijn er ongerief optreedt op een eerder moment. Als zodanig hebben de toekomstig te gebruiken proefdieren een ander belang dan de fokdieren die worden gemonitord.

Op de langere termijn kunnen patiënten met hersenziektes voordeel hebben omdat de vergunning voorziet in de lijnen voor onderzoek met genetisch gewijzigde dieren kan leiden tot nieuwe therapieën of nieuwe behandelingsstrategieën.

### 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 beslisriteria.

De keuzes te maken omtrent de fok met mogelijk ongerief staan schematisch weergegeven in onderstaand flowdiagram (Figuur 1).



*Figuur 1: Flowdiagram van te maken keuzes omtrent fok met mogelijk ongerief. Er is bewust gekozen om deze in het Engels te doen ook als handreiking voor de internationale onderzoekers op de afdeling.*

### **Deel 1: Het monitoren van een pathologisch fenotype in nieuwe GMO lijnen**

Wanneer nieuwe GMO lijnen worden gecreëerd, wat voornamelijk zal zijn d.m.v. het inkruisen van twee lijnen of het binnenhalen van een nieuwe lijn zonder paspoort, wordt vooraf ingeschat of er uitgesloten kan worden op basis van literatuur dat de lijn ongerief heeft. Kan dit niet worden uitgesloten, dan zal volgens de richtlijnen het ongerief gemonitord worden in de eerste twee generaties van de stabiele foklijn. Dit gebeurt bij minstens 7 mannetjes, 7 vrouwtjes, uit minimaal 2 nesten, op relevante leeftijden waarbij er zo veel mogelijk gebruik gemaakt wordt van momenten dat er al reguliere zorg wordt verleend aan de dieren (verschonen van de kooi, identificatie, spenen, etc.)

### **Deel 2: Het fokken van lijnen waar reeds van bekend is dat er een pathologisch fenotype is**

In dit geval, wanneer er bekend is dat er ongerief *kan* plaatsvinden bij de lijn onder bepaalde omstandigheden, zal zoveel mogelijk getracht worden om te fokken met de lijn op een wijze zodat het ongerief niet of beperkt plaatsvindt. Dat kan bijvoorbeeld betekenen dat de dieren tijdig gedood worden voordat het ongerief optreedt, of dat ze bepaalde huisvesting krijgen.

### **Deel 3: Indien nodig een invasieve genotypering**

Doorgaans is de oorknip die gedaan wordt bij muizen voor identificatie van de muis genoeg om het genotype vast te stellen. In incidentele gevallen echter kan het zijn dat dit niet tot uitsluitel leidt (bijv. omdat er een fout optrad bij de genotypering, of omdat oorweefsel niet afdoende is voor de genotypering) waardoor er een extra bemonstering moet gebeuren. Dat kan bijvoorbeeld betekenen dat er bloed moet worden afgenomen of dat er een extra oorknip moet worden gezet om het genotype vast te stellen.

### **Verdere overwegingen om het aantal GMO lijnen dat gefokt moet worden te beperken.**

Onze strategie is geconformeerd aan het beleid aanschaf en fok van proefdieren van de IvD Utrecht (zie 3.1).

Er is regulier overleg tussen onderzoekers en de fokcoördinatoren en waar nodig de IvD over wijzigingen in de fok. Er zijn ook regelmatige (doorgaans 2x/jaar) fok-evaluatiegesprekken tussen onderzoekers, de fokcoördinator en IvD. De ervaring van fokbeheerders (en hun kennis op basis van gepubliceerde systematiek) met specifieke foklijnen wordt ingezet om de productie af te stemmen op de vraag naar het aantal dieren uit die foklijn. Er wordt gebruik gemaakt van een proefdieradministratieprogramma om fokgegevens bij te houden. Ook wordt er regelmatig overlegd of dat verschillende onderzoekers dieren uit eenzelfde nest kunnen gebruiken zodat er zoveel mogelijk dieren gebruikt kunnen worden voor experimenten. Daar waar mogelijk (bijv. na publicatie van de voorlopig laatst geplande studie waarbij die lijn gebruikt wordt, zodat men weet dat voor die studie de lijn niet meer nodig is om eventuele referentecommentaren te adresseren) 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.

#### 3.4.2 Onderbouw de gekozen strategie.

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.

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

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

	1	Het vaststellen van een mogelijk pathologisch fenotype in nieuwe GMO lijnen, en het fokken van dieren met een bekend pathologisch fenotype
	2	
	3	
	4	
	5	
	6	
	7	
	8	
	9	
	10	



## 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 (0800-789 0789).

## 1

### Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	11500				
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	UMC 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>	<table><thead><tr><th>Volgnummer</th><th>Titel dierproef</th></tr></thead><tbody><tr><td>1</td><td>Het vaststellen van een mogelijk pathologisch fenotype in nieuwe GMO lijnen, en het fokken van dieren met een bekend pathologisch fenotype</td></tr></tbody></table>	Volgnummer	Titel dierproef	1	Het vaststellen van een mogelijk pathologisch fenotype in nieuwe GMO lijnen, en het fokken van dieren met een bekend pathologisch fenotype
Volgnummer	Titel dierproef					
1	Het vaststellen van een mogelijk pathologisch fenotype in nieuwe GMO lijnen, en het fokken van dieren met een bekend pathologisch fenotype					

## 2 Beschrijving dierproeven

### A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Deze aanvraag bestaat uit deze delen:

**DEEL 1: Het vaststellen van een mogelijk pathologisch fenotype in nieuwe GMO lijnen**

Nieuwe foklijnen (muizen of ratten) waarvan we nog moeten vaststellen of er een pathologisch fenotype optreedt en of dit kan worden gerelateerd aan de genetische wijziging. We spreken van nieuwe lijnen wanneer er een inkruising plaatsvindt met als doel een nieuwe stabiele GMO te maken, of wanneer er een nieuwe GMO lijn is aangekocht dat geen paspoort<sup>#</sup> heeft.

Om vast te stellen of een nieuwe lijn een pathologisch fenotype heeft, zullen de nakomelingen getest worden op het ontstaan van een pathologisch fenotype als gevolg van de genetische wijziging volgens de richtlijnen. Dit wil zeggen dat we in de eerste twee stabiele generaties, in tenminste 7 mannetjes en 7 vrouwtjes (uit meer dan 1 nest) worden gebruikt voor het onderzoek naar een mogelijk pathologisch fenotype. Deze dieren worden gevolgd en uitgebreid onderzocht. Er zal worden gekeken naar groei en uiterlijke kenmerken zoals een afwijkende houding, afwijkend lichaamsgewicht, of afwijkend gedrag/beweging tijdens de eerste 8 weken na de geboorte. Conform het DALAS advies is er monitoring op 1 week, 2 weken, speenleeftijd en 8 weken. Deze monitoring vindt doorgaans plaats op momenten van reguliere zorg ( 1 week = verschoonmoment, 2 weken = identificatie (+verzamelen weefsel voor genotypering), 8 weken = ook tijdens verschoonmoment). We gebruiken vragenlijsten voor deze evaluatie. We voegen ter voorbeeld zo'n vragenlijst toe als extra bijlage.

Aan het eind van de monitoring zal er afstemming zijn tussen onderzoeker, fokcoördinator en IvD over het wel of niet bestempelen van een lijn met ongerief. Het monitoren van het ongerief (of gebrek daaraan) zal leiden tot het registreren van het paspoort van de lijn. Mocht worden vastgesteld (in conclaaf tussen onderzoeker, IvD en eventueel fokcoördinator) dat een lijn een pathologisch fenotype heeft, vallen alle dieren van die lijn die drager zijn de mutatie onder deze vergunning (deel 2 van deze aanvraag). Als er aanvullende informatie beschikbaar is over ongerief (bijvoorbeeld uit literatuur of bij latere generaties), dient de welzijnsbeoordeling voor de desbetreffende lijn te worden bijgewerkt.

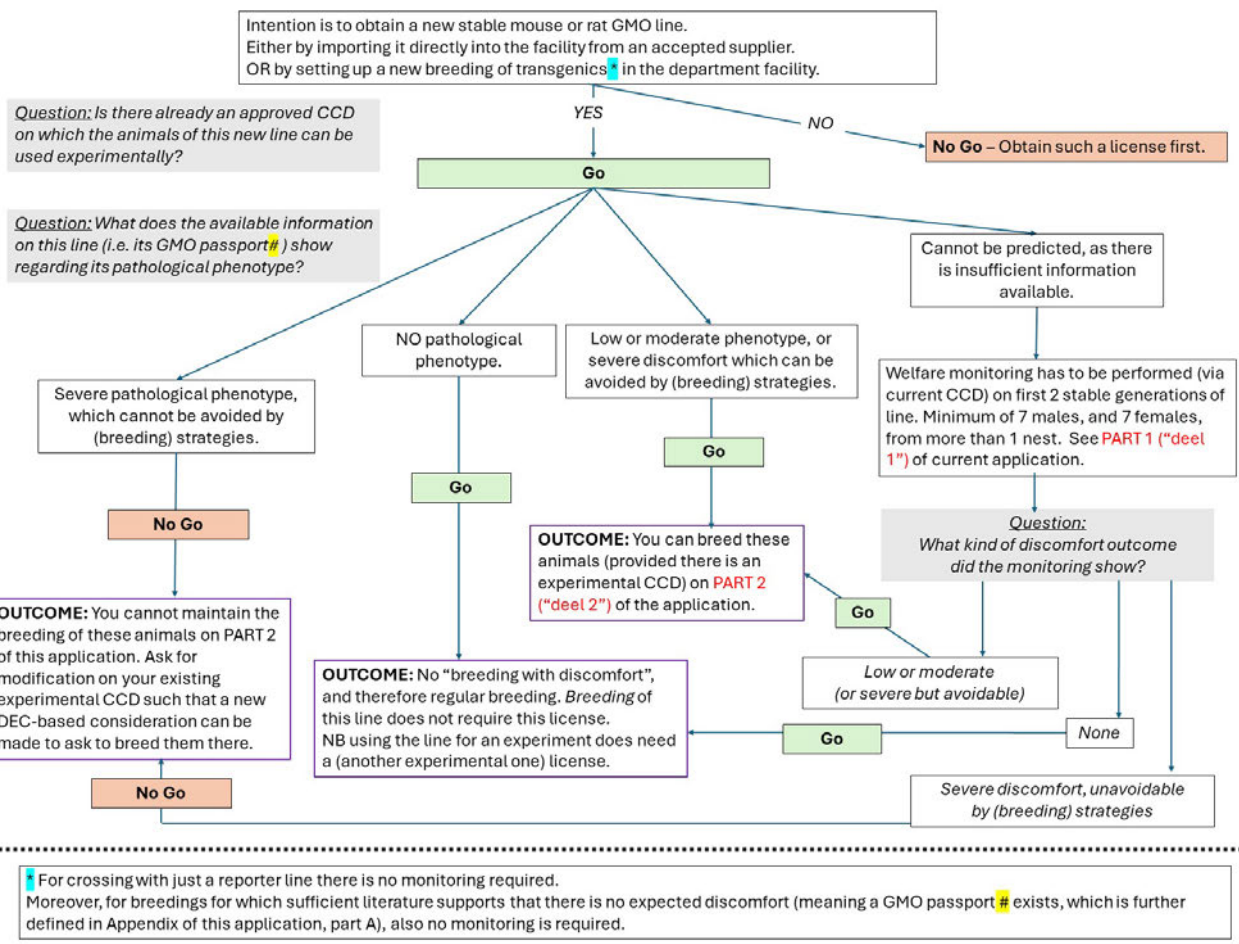
Conform de CCD handreiking genetisch gewijzigde dieren (zie 3.1 projectvoorstel) geldt dat wanneer er een nieuwe lijn wordt gecreëerd door het (terug)kruisen van twee lijnen zonder welzijnsaantasting, de dieren wel gemonitord moeten worden, maar dit niet vergunningsplichtig is. Hier gaat het bijvoorbeeld om het kruisen van lijnen zoals reporter lijnen (lijnen die cellen een kleur geven) met lijnen met een transgeen enzym dat in dit geval alleen leidt tot recombinatie van het reporter construct (bijv cre/flip/dre lijnen).

**DEEL 2: Het fokken van GMO dieren met een bekend mogelijk ongerief voor instandhouding van lijn.** Dit deel betreft het fokken van muizen en ratten waarvan al bekend is dat er ongerief kan optreden ten gevolge van een pathologisch fenotype. In veel gevallen zijn al passende maatregelen genomen om ongerief te beperken of te voorkomen. Bijvoorbeeld het beëindigen van de dieren op een leeftijd waarop het ongerief nog niet optreedt, in het geval van fok die vooral tot in stand houden van de lijn dient. Voor nieuwe lijnen, geïdentificeerd in deel 1, zal gezocht worden naar vergelijkbare of nieuwe maatregelen voor die betreffende lijn om het ongerief te beperken.

**DEEL 3: Ongerief als gevolg van extra procedure ten behoeve van genotypering.**

Dit is voor de aanvraag als apart deel neergezet, maar het gaat hier altijd om subsets van dieren van Delen 1 en 2. Het kan soms voorkomen dat de oorknip die gedaan wordt ter identificatie van het dier, op basis waarvan we het genotype bepalen, niet afdoende is voor de genotypering. Soms is het resultaat bijv. niet eenduidig. In dat geval moet er een vergunningsplichtige extra bemonstering gedaan worden (bijv. extra oorknip of bloedafname). Die handelingen zullen voor een subset (max 10%) van dieren van Delen 1 en 2 gelden.

De fokstrategie, vooral m.b.t. delen 1 en 2, staat schematisch weergegeven in Figuur 1 hieronder.



Figuur 1: Flowdiagram van te maken keuzes omtrent fok met mogelijk ongerief. Er is bewust gekozen om deze in het Engels te doen ook als handreiking voor de internationale onderzoekers op de afdeling.

#N.B. de term (GMO) paspoort wordt veelal gehanteerd door IvD-Utrecht en maakt ook deel uit van de huidige aanvraag als term, ook in de flowchart. In het handreikingsdocument "Verzorging van dieren met het oog op meer verantwoorde wetenschap; richtlijn 2010/63/EU" <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/7ff424e1-eb8f-11ec-a534-01aa75ed71a1/language-en> wordt de term niet als zodanig benoemd, maar in samenspraak met IvD Utrecht wordt de onder deel 4 van het document genoemde aangegeven welke informatie er moet worden overgedragen om van een paspoort te kunnen spreken. Namelijk: Naast alle relevante gegevens over de schepping, het fokken, de nomenclatuur en de genetische achtergrond (deel A van de welzijnsbeoordeling – pagina 43-44), moet een duidelijke beschrijving van het fenotype of alle andere tijdens de welzijnsbeoordeling waargenomen kenmerken (deel B van de welzijnsbeoordeling- pagina 46-49) worden opgenomen in de overdrachtsdocumenten. Om passende huisvestings-, verzorgings- en monitoringpraktijken te bevorderen, is het bovendien van essentieel belang dat informatie over mogelijke fenotypisch-gerelateerde welzijnsproblemen met de desbetreffende verzorgings- en houderijvoorschriften worden gedocumenteerd samen met mogelijke verfijningsstrategieën (Deel C – Verzorgings- en houderijvoorschriften – pagina 66-67) en samen met de dieren worden verstrekt.

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.

**Deel 1:**

Het in fok zetten. – Eenmalig.  
Het monitoren d.m.v. een scoringslijst van alle nakomelingen (minstens 7M en 7V uit meer dan 1 nest) van de eerste twee stabiele (qua genotype) generaties van nakomelingen. - 4x (op 1 week, 2 weken, speenleeftijd en 8 weken). Er wordt hier o.a. gekeken naar (zie bijlage voor meer details): nesteigenschappen, activiteit van pups, algehele conditie van pups, gewicht van de dieren.

Er is daarnaast ook dagelijkse controle waarbij naar de dieren gekeken wordt. Verder is er ook de wekelijkse welzijnscontrole tussen speenleeftijd en 8 weken.

### Deel 2:

Er vindt in principe geen behandeling van de dieren plaats. Afhankelijk van het pathologisch fenotype, kunnen specifiek verfijningsmaatregelen genomen worden. Bijvoorbeeld dieren eerder in fok zetten en ook doden voordat ze ongerief krijgen.

### Deel 3:

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.). Dit deel is niet vergunningsplichtig, maar in sommige gevallen (afhankelijk van de lijn) kan het nodig zijn om bijvoorbeeld een tweede oorknip te moeten zetten, of een bloedafname (soms is dit nodig voor genotypering) te doen. Het zou bijvoorbeeld kunnen dat de eerste genotypering geen uitsluitsel biedt. Deze mogelijke extra handeling is een eenmalige extra ingreep (die wel vergunningsplichtig is).

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

Om voldoende dieren te krijgen zullen de eerste generaties zodanig gefokt worden dat de eerste twee stabiele generaties voldoende nakomelingen opleveren (minstens 7M 7V uit meer dan 1 nest) om een eventueel pathologisch fenotype te bepalen. In de eerste generaties zal ook *germline* transmissie worden vastgesteld.

Totdat de gegevens van de eerste twee stabiele generaties zijn onderzocht zal de lijn verder aangehouden moeten worden, waardoor mogelijk nog een generatie geboren zal worden (DEEL 1). Naarmate meer gegevens over meer dieren beschikbaar komen, moet de ernstclassificatie van de lijn mogelijk worden herzien, met name voor lijnen die als niet-pathologisch worden aangemerkt.

In deel 2 zullen de aantallen gebaseerd zijn op het aantal dieren nodig om een gezonde fok in stand te houden (DEEL 2).

De aantallen kunnen niet bepaald worden door statistische methoden (afgestemd met de IvD en statisticus). De aantallen te fokken dieren zullen te allen tijde aangepast worden aan de vraag naar experimentele dieren (door de onderzoeker) en beperkt worden als er geen dieren nodig zijn, om overschot te voorkomen.

De schatting van dat het maximaal zou kunnen gaan om, in de aankomende 5 jaar:

Deel 1: 55 muizenlijnen en 5 rattenlijnen

Deel 2: 15 muizenlijnen en 3 rattenlijnen

is op basis van historische data, inventarisatie van plannen van onderzoekers op de afdeling, en daarmee ook de inschatting van welke toekomstige vergunde projecten kunnen ontstaan.

## 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	Eigen fok	Pups/ volwassenen	4560	Man en vrouw	ja	Diverse lijnen meestal op een c57bl6j achtergron d, tenzij anders nodig voor experimen ten.
2	rat	Eigen fok	Pups/ volwassenen	660	Man en vrouw	ja	Diverse lijnen

							meestal op een Long Evans achtergrond.
Onderbouw de bovengenoemde keuzes.							
Diersoort	<p>De muis is de meest gebruikte diersoort op dit moment binnen de afdeling ongeveer 95 % Daarnaast hebben we ook ratten zitten, dit is ongeveer 5 % van de dieren.</p> <p>Muizen en ratten hebben verschillende belangrijke voordelen als onderzoeksmodellen. In sectie 3.1 van de projectbeschrijving is hier uitvoerig over gereflecteerd. In het kort echter is het zo dat de complexiteit van een brein op cellulair niveau, ook gekoppeld aan cognitieve functies, emotie, motoriek en gedrag in brede zin, moeilijk te maken is momenteel op een andere manier dan middels proefdieren. Te midden van meerdere soorten proefdieren is het voordeel van muizen en ratten dat het zoogdieren zijn (met meer gelijkenissen met het menselijke brein dan in het geval van andere soorten), en dat er relatief eenvoudig genetische modificaties in muizen en ratten is aan te brengen.</p>						
Herkomst	Al de dieren op deze vergunning zullen in ons eigen instituut gefokt worden. De lijnen worden door een extern bedrijf gemaakt of worden geïmporteerd (bv al gegenereerde lijn door een onderzoeker in een ander instituut elders ter wereld). Ook nieuwe kruisingen worden binnen ons eigen instituut gestart.						
Levensstadia	Pups/ volwassenen						
Aantal	<p>Deel 1: Dieren om te evalueren voor mogelijk genetisch ongerief.  Muis: Max 55 lijnen x 2 generaties/lijn x 21 muizen (minimaal 14, maar alle nakomelingen van 2 generaties moeten getest worden, dus ruimer bemeten)/generatie = max 2310 muizen  Rat: Max 5 lijnen x 2 generaties/lijn x 21 ratten/generatie (minimaal 14, maar alle nakomelingen van 2 generaties moeten getest worden, dus ruimer bemeten) = max 210 ratten.</p> <p>Deel 2: Dieren met genetisch ongerief die worden aangehouden.  Muis: Max 15 lijnen x 30 muizen/aangehouden/jaar x 5 jaar = max 2250 muizen  Rat: Max 3 lijnen x 30 ratten/aangehouden/jaar x 5 jaar = max 450 ratten</p> <p>Deel 3 (invasieve genotypering) is een subset van delen 1 en 2, dus leidt niet tot meer dieren. De inschatting is dat het niet meer dan 10% van het totale aantal dieren behelst.</p> <p>Totaal = 4560 muizen en 660 ratten = 5220 dieren</p>						
Geslacht	Beide, omdat beide geslachten gemonitord moeten worden, ook voor de fok heb je beide geslachten nodig.						
Genetisch gewijzigd	Ja						
Stam	Verschillende, bijna alle muizen worden in huis op een C57B/6J achtergrond gefokt. Hier wordt alleen van afgeweken als dit experimenteel noodzakelijk is. Dieren die besteld worden komen soms van een andere achtergrond. Afhankelijk van de specifieke noden van het experiment kunnen die worden overgezet op een C57B/6J. Op dit moment worden de ratten op een Long Evans achtergrond gefokt.						

### C. Huisvesting en verzorging

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

Ja

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.

---

## 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.

---

Bij de meeste lijnen verwachten wij geen welzijnsaantasting die pijn kan veroorzaken. De meeste lijnen hebben geen mutatie waar dat verwacht wordt. Wel zullen er dieren zijn die mogelijk een pathologisch fenotype ontwikkelen. Mocht dit gebeuren gaan wij in overleg met zowel de dierenarts als de IVD om te kijken hoe we het dier met zo min mogelijk ongerief kunnen laten leven, dit zou bijvoorbeeld kunnen inhouden dat ze al in fok gezet worden voor dat ze een pathologisch fenotype krijgen.

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. Echter (zie Deel 3) wanneer er een extra ingreep nodig is voor genotypering, levert dit een kortstondige pijn op (bijv. bloedafname, of extra oorknip). Het toepassen van pijnverlichting hier zou voor zo'n kortstondige ingreep waarschijnlijk meer ongerief met zich meebrengen, dan het achterwege laten ervan.

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

---

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.

Enkele voorbeelden van muizenlijnen die reeds met ongerief geassocieerd zijn, zijn: Pitx3-GFP, Pitx3-Cre lijnen (beide blind in geval van homozygote dieren), APP<sup>swE</sup>/PSEN1<sup>dE9</sup> muizen (model voor dementie dat op latere leeftijd verminderde cognitie heeft), MECP2 muizen (o.a. een model voor autisme-gerelateerde aandoeningen) met problemen in cognitie/motoriek, tevens lijnen die mutaties hebben die ook voorkomen in de ziekte van Parkinson of ALS (met lichte problematiek in motoriek). Over het algemeen zijn deze lijnen met licht dan wel matig ongerief ingeschaald.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

---

De genetische verandering veroorzaakt het ongerief van het pathologische fenotype. Het precieze mechanisme verschilt over de lijnen heen.

De andere oorzaak voor ongerief is dus een eventuele invasieve genotypering in sommige gevallen.

---

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

De invasieve genotypering verminderen we zoveel mogelijk door de genotypering ook met de oorknip ter identificatie te doen. Afhankelijk van het waargenomen ongerief worden passende maatregelen genomen. Sommige mutaties veroorzaken vanaf een bepaalde leeftijd een pathologisch fenotype. Door dieren voordat dit kan optreden uit fok te nemen voorkomen we zo veel mogelijk de schadelijke effecten voor het dier.

## 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.

Deel 1 (monitoring):

Binnen de monitoring kijken we naar verschillende aspecten zoals aangegeven op de als bijlage meegestuurde monitoringslijst en voorgeschreven in het EU guidance document Genetisch gewijzigde dieren. Hier gaat het dus om zaken als nestgrootte, groeicurves, houding, etc. Bij klinische kenmerken als waterhoofd en olifantstanden zal het dier altijd gedood worden. Bij verminderde mobiliteit, verminderde reactie op prikkels, verminderde eetlust, etc. zal er gekeken worden of dit o.b.v. de genetische verandering te verwachten klinische verschijnselen zijn. Per lijn zal op basis van de uitkomst van de monitoring en vaststelling van pathologisch fenotype een humane eindpunten scorelijst worden opgesteld die gehanteerd wordt voor dieren die onder deel 2 verder gefokt worden.

Deel 2 (aanhouden lijn met ongerief): Gekeken wordt naar gedrag, houding, gang/mobiliteit, voedingstoestand, verzorgingstoestand, onverwachte zwellingen, evenwichtsproblemen en eventuele foklijn-specifieke criteria die bekend zijn uit eerdere studies. Deze worden vastgelegd in een humane eindpunten scorelijst die tijdens deel 1 is ontwikkeld. 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 ongeriefniveau vastgesteld tijdens de monitoring. Bij klinische kenmerken als waterhoofd en olifantstanden zal het dier altijd gedood worden.

Deel 3: Er wordt geen humaan eindpunt verwacht bij hertypering via oorknip of invasieve afname van DNA materiaal (onder identificatie van het dier)

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

Het is vooral bij Deel 1, waar het ongerief vooraf minder bekend is dan bij Deel 2, waar er mogelijk zodanig ongerief zou kunnen ontstaan dat HEP bereikt wordt. Dus bij Deel 2 is de verwachting dat het percentage van dieren dat deze criteria zou halen nihil is. Bij Deel 1 is de bovengrens van ernstig ongerief (zie F) 15% zowel voor de rat als de muis. De verwachting is, ook op basis van ervaring, dat het om minder dan 5% zal gaan van dieren die HEP halen.

## 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.

Deel 1:

Alle dieren hebben, zo is wettelijk vastgesteld, minstens licht ongerief. Factoren die bijdragen aan (echt) licht ongerief zijn de ongeveer 10% van de dieren voor wie die een invasieve genotyperingstap nodig is (verwerking van deel 3 dieren hierin). Verder zijn er dieren die door hun eventuele genetische wijziging een licht, matig of ernstig ongerief kunnen ondervinden. Los daarvan zijn er dieren die spontaan dood in de kooi

gevonden kunnen worden, zonder dat de reden hiervoor evident is toe te schrijven aan het genetisch gemodificeerde genotype. Dit kan namelijk ook soms met wildtype dieren gebeuren (max 5%, ernstig ongerief). Echter bij deel 1 van de aanvraag, wanneer de monitoring voor een GMO nog niet compleet is, kan nog niet worden vastgesteld of een degelijke situatie wel of niet met het genotype te maken heeft. Daarom wordt deze kans van max 5% ernstig ongerief opgeteld bij het mogelijk wel genetisch veroorzaakte ernstig ongerief (wel voor Deel 1, maar niet voor Deel 2 waar de monitoring wel al compleet is). Met deze overwegingen komen we op basis van onze ervaring tot de volgende schattingen, waarbij we wat meer marge laten voor mogelijk extra ongerief in deze toekomstig te testen lijnen:

Muizen: 2310 dieren totaal, waarvan:

- Licht ongerief (55%) = 1270
- Matig ongerief (30%) = 693
- Ernstig ongerief (15%) = 347

Ratten: 210 dieren totaal, waarvan:

- Licht ongerief (55%) = 115
- Matig ongerief (30%) = 63
- Ernstig ongerief (15%) = 32

#### Doel 2:

Hier houden we dieren aan waarvan is vastgesteld dat ze, door hun genetische wijziging, ongerief ervaren. Dit ongerief kan nog steeds licht zijn (bijv. genetische blindheid valt hieronder), maar het kan ook matig zijn (bijv. sterk beperkte motoriek). We verwachten geen fokken hier met ernstig ongerief op een wijze die niet met een aanpassing van de fokstrategie vermeden kan worden. Mocht dit incidenteel toch voorkomen dan zullen we de ethische afweging om zo'n muis/rat lijn in te zetten bij de DEC te leggen. Verder geldt ook hier de factor van ongerief zoals invasieve genotypering (10% van de dieren, op zichzelf licht ongerief). Mochten er in dit geval dieren spontaan dood in de kooi gevonden worden, is dit een onverwacht ongerief waarvan nu, op basis van deel 1 monitoring of GMO paspoort, aangenomen kan worden dat dit niet verband houdt met het genotype. Met deze overwegingen komen we op basis van onze ervaring tot de volgende schattingen, waarbij we wat meer mogelijk ongerief inschalen dan momenteel onze ervaring is, omdat er ook nieuwe lijnen tussen zullen zitten waar we dat nog niet precies van weten:

Muizen: 2250 dieren totaal, waarvan:

- Licht ongerief (50%) = 1125
- Matig ongerief (50%) = 1125

Ratten: 450 dieren totaal, waarvan:

- Licht ongerief (50%) = 225
- Matig ongerief (50%) = 225

#### Totaal:

Muizen (totaal 4560):

- Licht:  $1270 + 1125 = 2395$
- Matig:  $693 + 1125 = 1818$
- Ernstig:  $347 + 0 = 347$

Ratten (totaal 660):

- Licht:  $115 + 225 = 340$
- Matig:  $63 + 225 = 288$
- Ernstig:  $32 + 0 = 32$

#### **Totaal aantal dieren (totaal 5220)**

- Licht:  $2395 + 340 = 2735$  (~52%)
- Matig:  $1818 + 288 = 2106$  (~40%)
- Ernstig:  $347 + 32 = 379$  (~8%)

*NB. Deel 3 dieren (invasieve genotypering) zijn verwerkt in bovenstaande getallen.*

## 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	Lijnen met een mogelijk pathologisch fenotype worden gefokt om heel specifieke wetenschappelijke vragen te beantwoorden. Vaak leidt de mutatie tot een specifieke ziekte die juist onderzocht wordt in het onderzoek en niet zelden leidt het tot een behandeling van een ziekte. Voor een groot deel van ons onderzoek wordt er niet gezocht naar een behandeling maar juist naar het ontstaan van de ziekte. Voor dit onderzoek zijn genetische modellen nodig. In het geval 'induceerbare' varianten van de genetische modificatie bestaan, en die experimenteel geschikt zijn, zullen die gehanteerd worden.
Vermindering	De fok van lijnen met een mogelijk pathologisch fenotype wordt altijd extra goed in de gaten gehouden, zodat er niet onnodig veel dieren gefokt worden en vooral niet het genotype waar de hoogste kans op een pathologisch fenotype is (zie ook verfijning). Regelmatig wordt overlegd met onderzoekers of de fokstrategie nog voldoet, zodat het aantal geproduceerde dieren wordt afgestemd op de vraag naar een bepaalde lijn. Ook zijn er fokevaluatiegesprekken tussen onderzoeker, fokcoördinator, en IvD. Er wordt alleen dan meer gefokt indien er een WP beschikbaar is voor de experimenten, of ter behandeling ligt bij de IvD. Als er niet meteen dieren voor een experiment nodig zijn, zal een gesprek worden aangegaan door de fokcoördinator met de onderzoeker om de fok aan te passen of te stoppen.
Verfijning	Bij de fok van lijnen met een mogelijk pathologisch fenotype is qua verfijning de meeste winst te halen bij het aanpassen van de fok zodat er geen dieren geboren zullen worden waar de meeste kans op ongerief is. Als er voor een pathologisch fenotype al een passende maatregel effectief is bevonden om het een pathologisch fenotype te voorkomen of te beperken zal die ook worden toegepast op de nieuwe foklijn. Enkele van de lijnen hebben alleen op hogere leeftijd een pathologisch fenotype. Indien in stand houden van de fok alleen nodig is kunnen deze dieren dus gedood worden voordat dat fenotype optreedt, om het ongerief te beperken.

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.

## 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.

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.

## 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.  
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.

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

## K. Bestemming van de dieren bij einde experiment

Worden de dieren gedood?

Nee > Beschrijf de bestemming van de dieren.

De meeste dieren die gefokt worden onder deze vergunning worden niet gedood tenzij zij niet geschikt zijn als fokouder of voor gebruik in experiment. De gefokte dieren kunnen ook gebruikt worden in een experiment waardoor de dieren uiteindelijk op een andere vergunning gebruikt zullen worden.

Ja > Geef aan waarom de dieren worden gedood.

de dieren worden alleen gedood als ze niet meer gebruikt kunnen worden voor een fok (bijv niet meer de juiste leeftijd), of experiment (bijv. niet het juiste genotype).

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.

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

Nee > Beschrijf de dodingsmethode

Dieren die gedood moeten worden op deze vergunning zullen gedood worden door cervicale dislocatie of door middel van een overdosis koolstofdioxide. Of door een andere in de EU richtlijn beschreven en geaccepteerde methode.

Ja > Beschrijf de dodingsmethode en onderbouw de keuze hiervoor.

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

Wettelijke bezwaren. Het gaat om GMOs.

**A. Algemene gegevens over de procedure**

1. Aanvraagnummer : AVD11500202519012
2. Titel van het project : Het fokken van genetisch gewijzigde dieren voor hersenonderzoek
3. Titel van de NTS : Het fokken van genetisch gewijzigde dieren voor hersenonderzoek

## 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: 14-05-2025  
 aanvraag compleet:  
 in vergadering besproken: 07-05-2025 (onbeoordeelbaar) en 06-08-2025  
 anderszins behandeld:  
 termijnonderbreking(en) van / tot: 13-05-2025 / 28-07-2025  
 besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met 15 werkdagen: 14-05-2025  
 aanpassing aanvraag:  
 advies aan CCD: 11-08-2025

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

## 8. Eventueel horen van aanvrager

- Datum: 07-05-2025
- Plaats: Utrecht
- Aantal aanwezige DEC-leden: 6
- Aanwezige (namens) aanvrager: Verantwoordelijk onderzoeker
- Strekking gestelde vragen en verstrekte antwoorden zoals vermeld bij punt A9: De DEC heeft de aanvrager o.a. gehoord over de ziektebeelden waarvoor de fokaanvraag nodig is en over het ongerief. Tevens is gesproken over een fok gekoppeld aan een CCD-vergunning.
- Het horen van de aanvrager heeft geleid tot herziening/aanpassing van de aanvraag.

## 9. Correspondentie met de aanvrager

- Datum vragen: 13-05-2025
- Datum antwoord: 28-07-2025
- Strekking gestelde vragen en antwoorden:

## **Herziening aanvraag**

Uit de aanvraag wordt niet duidelijk om welke ziektebeelden / speerpunten het onderzoek zal gaan waarvoor de betreffende fokken met (potentieel) ongerief benodigd zijn.

*In de herziene versie van het projectvoorstel is er nu een stuk opgenomen (Box 1) waarin uitgebreid wordt stilgestaan bij diverse ziektebeelden en speerpunten waar het onderzoek aan gerelateerd is. Tevens worden specifieke projectvergunningen genoemd die aan dergelijk onderzoek gerelateerd zijn, om de inbedding van de aanvraag nog verder te verduidelijken. Daardoor is ook het doel van de fok onduidelijk alsmede de noodzaak ervan.*

*De in antwoord 1 benoemde uitbreiding raakt ook direct aan de noodzaak van de transgene dieren. De redenen dat deze dieren gefokt worden (in plaats van bijvoorbeeld steeds opnieuw aangekocht en binnengehaald) zijn o.a. dat er in veel gevallen simpelweg niet de specifieke lijn (inkruising) aanwezig is bij de leveranciers. Maar zelfs wanneer dit wel het geval is zijn deze overwegingen belangrijk om toch te fokken in plaats van steeds opnieuw binnen te halen:*

- *De grote focus op onderzoek met een ontwikkelingsbiologie component (zie Box 1 van projectaanvraag). De dieren moeten dan op een heel specifiek tijdstip in hun ontwikkeling gemeten worden, soms prenataal. Daarvoor moet de fok op de afdeling gebeuren om dat mogelijk te maken.*
- *Tevens de grote focus op stressgevoelig onderzoek. Dieren die binnengehaald worden na transport hebben meer stress dan dieren die in de faciliteit waarin ze getest worden geboren en opgegroeid zijn.*

En als gevolg van punten 1. en 2. is het voor de DEC ook onmogelijk om in te schatten of de ongeriefschatting realistisch is en ethisch verantwoord.

*Met het benoemen van enkele concrete projectvoorstellen in de projectaanvraag (Box 1, zie antwoorden 1-2) die reeds lopen op het soort onderzoeksonderwerpen waar deze aanvraag aan gerelateerd is, is dit hopelijk nu afdoende inzichtelijk geworden.*

Tevens ontbreekt inzage in historische gegevens en een doorkijk naar de nabije toekomst over fokken noodzakelijk voor hersenonderzoek binnen het UMC Utrecht, waardoor de DEC geen afweging kan maken of het aantal aangevraagde fokken en daarmee de aantallen dieren realistisch is ingeschat voor de komende 5 jaar.

*Bij deel 1 van de aanvraag gaan we uit van in totaal 60 lijnen. Bij deel 2 van de aanvraag gaan we uit van in totaal 18 lijnen (die voor een groot deel tot de 60 zullen behoren). We zijn tot deze inschattingen gekomen op basis van zowel historische gegevens als toekomstplannen. De laatste 5 jaar zijn er ongeveer 35 lijnen op onze afdeling geweest die in aanmerking zouden zijn gekomen voor deze fokmonitoring. We hebben nu een grofweg vergelijkbaar aantal groepsleiders (nu 2 meer dan 5 jaar geleden) dat met proefdieren werkt, of concrete plannen daartoe heeft. De werkterreinen van deze groepsleiders verschilt nogal van elkaar wat ook verschillende noden met zich meebrengt, wat leidt tot gebruik van verschillende transgene lijnen die gefokt zullen worden, omdat in alle gevallen de overwegingen gelden die ook bij punt 2 hierboven genoemd zijn (stressgevoeligheid en/of ontwikkelingsbiologische overwegingen). Al met al, op basis van historische data en toekomstige ontwikkelingen achten we het zeer aannemelijk dat het beschreven aantal lijnen te monitoren en/of in stand te houden binnen deze aanvraag passend is.*

## **Vragen:**

### *Projectvoorstel*

U wilt dieren fokken voor (toekomstig) hersenonderzoek. Kunt u specifieker benoemen om welke ziektebeelden / speerpunten het onderzoek zal gaan? Kunt u in het projectvoorstel vermelden wat het (toekomstige) doel van het fokken van de dieren is?

*In de herziene versie van het projectvoorstel is er nu een stuk opgenomen (Box 1) waarin uitgebreid wordt stilgestaan bij diverse ziektebeelden en speerpunten waar het onderzoek aan gerelateerd is. Tevens worden specifieke projectvergunningen genoemd die aan dergelijk onderzoek gerelateerd zijn, om de inbedding van de aanvraag nog verder te verduidelijken.*

Kunt u projecten benoemen die u onder de vorige fokvergunning heeft uitgevoerd, met welke uitkomsten en waar u nu verder mee wilt?

*Sinds januari 2023 is het verplicht nieuwe inkruisingen te monitoren. De huidige aanvraag voor een overkoepelende fokvergunning vloeit voort uit deze relatief recente beleidswijziging. Er is derhalve geen vorige fokvergunning, specifiek voor onze afdeling. Er was wel een transitieperiode waar gebruik is gemaakt van een overkoepelende fokvergunning van het GDL, met als code AVD10800202216539, die maar in beperkte mate op onze afdeling van toepassing is geweest. Al met al deze aanvraag een nieuwe (eerste) koepelaanvraag voor het soort onderzoek dat specifiek op onze afdeling wordt gedaan. Zoals ook in Box 1 is duidelijk gemaakt zijn er veel (lopende) experimentele CCDs van onze afdeling en zullen er ook toekomstige zijn op meerdere speerpunten en ziektebeelden, waarbinnen voor elk van deze geldt dat er belangrijke vervolgvragen zijn. Zoals genoemd bij vraag 9 hieronder, wordt de huidige CCD alleen gebruikt voor lijnen waar ook een experimentele CCD voor is. De precieze argumentatie, met het juiste detailniveau, van de meest relevante vervolgvragen voor een gegeven speerpunt/ziektebeeld zullen dan ook in een dergelijke experimentele CCD worden gegeven.*

Deze aanvraag is een vervolg op de eerder vergunde koepelaanvraag AVD10800202216539 van het GDL, waarbij een afsplitsing gemaakt wordt in dieren ten behoeve van het separate dierlaboratorium van Translational Neuroscience van het UMC Utrecht. Kunt u op basis van de aantallen dieren van de afgelopen 5 jaar, m.b.t. hersenonderzoek, uw aangevraagde aantallen dieren onderbouwen? Kunt u tevens een beknopt overzicht geven (inzicht geven in) wat er de afgelopen 5 jaren gebeurd is de met de lijnen en om hoeveel lijnen het ging?

*Ter verdere verduidelijking (zie ook punt 2 hierboven): de huidige aanvraag is niet een vervolg op een voorgaande fokvergunning van onze afdeling, maar is een eerste nieuwe gespecificeerde aanvraag voor het onderzoek bij onze afdeling. Dit zal niet leiden tot aanhouden van meer foklijnen, maar heeft als doel om de doelstellingen van de fok concreter te maken en de administratie voor de fokcoördinator overzichtelijk te houden.*

*Met betrekking tot de historische en toekomstige achtergrond voor de gehanteerde aantallen verwijst ik naar het antwoord op fundamentele vraag 4 (zie boven).*

Bij 3.1 staat dat van sommige inkruisingen het ongerief nog niet bekend is. Kunt u, op basis van uw ervaring, een inschatting maken?

*Het klopt dat bij nieuwe inkruisingen niet altijd duidelijk is of er ongerief op basis van het*

*genotype te verwachten valt. Er zal altijd zoveel als mogelijk worden gekeken naar vergelijkbare inkruisingen zoals bekend in de literatuur om een inschatting te maken voor individuele gevallen.*

U benoemt proefdieren als belanghebbenden. Kunt u hierbij de (tegengestelde) belangen van zowel de fokdieren als de toekomstige proefdieren apart benoemen?

*Dat hebben we nu gedaan.*

Kunt u verduidelijken dat u mogelijk transgene dieren bij een gespecialiseerd bedrijf aankoopt en vervolgens met deze dieren gaat fokken (eigen fok)? Kunt u dit in een figuur weergeven?

*De redenen dat dieren veelal gefokt worden (in plaats van bijvoorbeeld steeds opnieuw aangekocht en binnengehaald) zijn o.a. dat er in veel gevallen simpelweg niet de specifieke lijn (inkruising) aanwezig is bij de leveranciers. Maar zelfs wanneer dit wel het geval is zijn deze overwegingen belangrijk om toch te fokken in plaats van steeds opnieuw binnen te halen:*

- *De grote focus op onderzoek met een ontwikkelingsbiologie component. De dieren moeten dan op een heel specifiek tijds punt in hun ontwikkeling gemeten worden, soms prenataal. Daarvoor moet de fok in de afdeling gebeuren om dat mogelijk te maken.*
- *Tevens de grote focus op stressgevoelig onderzoek. Dieren die binnengehaald worden na transport hebben meer stress dan dieren die in de faciliteit waarin ze getest worden geboren en opgegroeid zijn.*

*We hebben ook een flowdiagram toegevoegd in de aanvraag (projectvoorstel en bijlage) om dit verder te duiden.*

Bij 3.4.2 staat 'Lijnen waarvan het ongerief niet passend wordt geacht door fokcoördinator en IvD, zullen niet binnengehaald worden'. Wilt u deze zin verduidelijken of verwijderen?

*We hebben besloten dat de zin weinig toevoegt en we hebben de zin daarom nu verwijderd.*

U vermeldt een hoog percentage uitval. Ziet u mogelijkheden om het percentage uitval te verminderen, bijvoorbeeld door opvoeren monitoring? De DEC realiseert zich dat uitval niet geheel te voorkomen is.

*We hebben hier nu extra aandacht aan besteed in Bijlage – Deel F. Daarbij hebben we nu een duidelijker onderscheid gemaakt dan eerst het geval was, in de initiële monitoring (Deel 1) en de instandhouding van lijnen met aangetast fenotype (Deel 2). We hebben ook de percentages ongerief gepreciseerd.*

Kunt u expliciet vermelden dat dieren alleen gefokt worden wanneer een CCD-projectvergunning verkregen is? In de NTS staat dit wel vermeld.

*Dit hebben we nu explicieter bij 3.1 van de projectaanvraag gezet en het staat ook nu in de flowchart die deel uit maakt van zowel de projectaanvraag als de bijlage.*

De humane eindpunten zijn voor de DEC niet duidelijk. Kunt u dit na vermelden van de projecten verduidelijken?

*We hebben hier nu extra aandacht aan besteed in Bijlage – Deel E. Daarbij hebben we nu een duidelijker onderscheid gemaakt dan eerst het geval was, in de initiële monitoring (Deel 1) en de instandhouding van lijnen met aangetast fenotype (Deel 2).*

### *Bijlage*

In de bijlage wordt de ongeriefinschatting heel uiteenlopend vermeld: van licht tot ernstig ongerief. Wilt u duidelijker vermelden dat u ernstig ongerief bij fok wilt voorkomen, aangezien dat uw uitgangspunt is?

*Om dit te verduidelijken hebben we nu een flowdiagram toegevoegd aan de bijlage en aan het projectvoorstel. Hiermee proberen we duidelijker te laten zien dat dieren die bij de monitoring ernstig ongerief laten zien, en waarbij de fokstrategie niet zodanig is aan te passen dat dit bij de fokopzet voorkomen kan worden, een tussentijdse wijziging op de experimentele CCD vergunning aan te vragen. Er zal dan een specifieke ethische toetsing plaatsvinden door de DEC of het ongerief van de lijn opweegt tegen de baten voor wetenschap en/of maatschappij. We hebben nu ook aangepast en verduidelijkt in de tekst dat ernstig ongerief alleen in Deel 1 als mogelijkheid verwacht wordt, omdat in deel 2 de fokstrategie op basis van Deel 1 kan worden aangepast om het ongerief te voorkomen.*

In de bijlage staat bij D bij 'ja' een halve zin vermeld. Wilt u dit controleren op juistheid? De zinsnede "...[wordt] verzekerd dat dit op een optimale wijze gebeurt" maakt deel uit van de vraagstelling van het formulier zelf, maar stond (misschien door ons toedoen) in een ander lettertype dan het begin van de vraag. Hierdoor leek het misschien alsof die halve zin een antwoord van ons was in plaats van deel van het formulier. We hebben nu het variërende lettertype van deze onbeantwoorde vraag gecorrigeerd. Er is dus geen antwoord van ons op deze vraag, omdat we juist bij "Nee" erboven een antwoord met motivering hebben gegeven.

### *Niet Technische Samenvatting*

In de NTS staan de dieren geregistreerd als 'hergebruik' terwijl dit niet in de bijlage staat. Wilt u dit controleren? Wilt ook eventueel fokoverschot benoemen (ook al is overschot geen proefdier)?

*De vraagstelling in Bijlage en NTS hieromtrent lijkt net o.i. iets anders te vragen (herkomst versus bestemming). Vandaar de andere antwoorden. In de bijlage lijkt gevraagd te worden of de dieren die voor dit project vanuit een ander project zullen/kunnen komen. Dat is niet het geval. Dus in de bijlage staat bij "H" nee.*

*In de NTS lijkt echter gevraagd te worden of de dieren op dit project, na het einde van de hier beschreven handelingen, vervolgens hergebruikt kunnen worden elders. Dat is wel het geval. Want dieren die gefokt worden op deze aanvraag, zouden kunnen worden overgeschreven op een experimentele CCD en op die experimentele CCD gebruikt kunnen worden. Dat ligt ook in de lijn der verwachting.*

*Wat dat laatste betreft stonden de aantallen van hergebruik in de NTS eerst op 100%, en dat is inderdaad niet correct. We hebben dit nu een stuk conservatiever op 50% ingeschat. De rest zou fokoverschot zijn.*

In de NTS benoemt u veel vaktermen zoals foklijn en monitoringspunten. De NTS is voor algemeen publiek. Wilt u de NTS op vaktermen en op spelling controleren?

*We hebben de NTS gewijzigd om hem makkelijker leesbaar te maken.*

In de NTS staat bij Vermindering: Dergelijke afstemming zorgt ervoor dat er bijvoorbeeld geen fokoverschotten zijn, wat leidt tot vermindering van het aantal dieren. Leidt afstemming

met de IvD echt tot geen fokoverschot?

*We hebben dit gecorrigeerd naar "minder" i.p.v. "geen" fokoverschotten.*

- 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 betreft een overkoepelende fokaanvraag voor neurobiologisch onderzoek gerelateerd aan specifieke ziektebeelden en speerpunten zoals dementie en ALS. Het project is gericht op het fokken van specifieke transgene lijnen muizen en ratten ten behoeve van hersenonderzoek en bestaat uit drie delen: monitoring, aanhouden lijn met ongerief en mogelijk invasieve genotypering. De aanvraag is noodzakelijk in verband met het gereviseerde consensusdocument voor het gebruik van 'Genetisch Gewijzigde Dieren', waarbij nieuwe lijnen gemonitord moeten worden. Als blijkt dat het een lijn met ongerief is, zal de fok ook verder onder deze vergunning vallen. Dit is ter overbrugging naar de toekomstig in te dienen nieuwe CCD-aanvragen van onderzoekers.

Het GDL heeft al een vergunde en nog lopende koepelaanvraag voor het monitoren en fokken van genetisch gewijzigde dieren onder nummer AVD10800202216539. Om administratieve redenen, de eigen (lab)locatie vanwege het type onderzoek dat in heel specifieke (vroege) ontwikkelingsstadia start en voor minimalisatie van stress (o.a. t.b.v. gedragsonderzoek), is het voor de IvD en de betreffende onderzoeksafdeling van dezelfde vergunninghouder wenselijk en overzichtelijker om de voorliggende vergunningaanvraag in te dienen voor deze afdeling, los van het GDL, waarbij doublures worden voorkomen. Het zijn namelijk al twee verschillende afdelingen met een eigen dierfaciliteit, de aanvraag is specifiek voor deze grote onderzoeksafdeling en ieder werkt met eigen fokcoördinatoren.

2. Voor zover de DEC bekend, is er geen mogelijk tegenstrijdige wetgeving die het uitvoeren van de dierexperimenten in de weg zou kunnen staan.
3. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie(ën), te weten *Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven*, sluit aan bij de hoofddoelstelling(en).

*Belangen en waarden*

4. Het directe doel van het project is het fokken van specifieke transgene muizen- en rattenlijnen voor toekomstig hersenonderzoek. Het uiteindelijke doel is voor neurobiologisch onderzoek naar specifieke ziektebeelden en speerpunten de geschikte inkruisingen bij proefdieren beschikbaar te hebben. De DEC is van mening dat er een duidelijke relatie is tussen het directe en het uiteindelijke doel, en dat het doel gerechtvaardigd is in de context van het translationele neurowetenschappelijke onderzoeksveld en de behoeften om onderzoek naar specifieke ziektebeelden uit te voeren om de neurobiologische aandoeningen beter te begrijpen en mede daardoor de behandeling van patiënten met hersenaandoeningen te verbeteren.
5. De belangrijkste belanghebbenden in dit onderzoeksproject zijn: fokdieren, toekomstige proefdieren, onderzoekers aan de onderzoeksafdeling, patiënten met hersenaandoeningen en de gezondheidszorg. Zowel de fokdieren als de toekomstige proefdieren hebben er groot belang bij gevrijwaard te blijven van mogelijk ongerief door fok, modificatie of experimenten. De onderzoekers die voor hun projecten gebruik maken van de transgene muizen- en rattenlijnen hebben veel belang bij dit fokprogramma aangezien zij dan de beschikking hebben over de juiste proefdieren voor hun hersenstudies. Hierdoor hebben patiënten met een hersenaandoening en de gezondheidszorg eveneens een groot belang, omdat zo meer inzicht in en begrip over hun ziektebeeld ontstaat, waar mogelijk therapieën uit voort kunnen komen.
6. De aanvrager geeft niet aan nadelige effecten op het milieu te verwachten. De DEC ziet geen aanleiding om aan te nemen dat zich toch nadelige effecten zullen voordoen.

#### *Proefopzet en haalbaarheid*

7. De kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij het dierenlaboratorium 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.
8. Het project is goed opgezet waarbij het fokprogramma verdeeld in drie delen logisch en helder aansluit bij de aangegeven doelstelling. De gekozen strategie en aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. De DEC heeft gediscussieerd over de koepelaanvraag, aangezien het steeds gebruikelijker is om een fokbijlage toe te voegen aan een projectaanvraag in plaats van een koepelaanvraag in te dienen, omdat bij een fokbijlage binnen een gericht project de doelen van het project duidelijk zijn. Het is de DEC echter helder voor welke ziektebeelden de overkoepelende fokaanvraag is en waarom gefokt wordt. Ook is duidelijk vermeld dat niet gefokt wordt zonder een vergunde aanvraag voor specifiek neurobiologisch onderzoek.

De DEC had als aandachtspunt dat volgens de aanvraag de onderzoeker samen met de fokcoördinator en de IvD zelf een ethische afweging bij de monitoring (deel 1) maakt, waar de DEC noch de CCD bij betrokken is. De aanvrager heeft volgens de DEC voldoende onderbouwd

en geborgd dat als de fokstrategie niet aan te passen is, en ernstig ongerief bij de fokopzet niet voorkomen kan worden, een wijziging op de vergunning bij de CCD wordt aangevraagd.

### *Welzijn dieren*

9. Er is geen sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren:

- Bedreigde diersoort(en) (10e lid 4)
- Niet-menselijke primaten (10e)
- Dieren in/uit het wild (10f)
- Niet gefokt voor dierproeven (11, bijlage I EU richtlijn)
- Zwerfdieren (10h)
- Hergebruik (1e lid 2)
- Locatie: buiten instelling vergunninghouder (10g)
- Geen toepassing verdoving/pijnbestrijding (13)
- Dodingsmethode niet volgens bijlage IV EU richtlijn (13c lid 3)

10. De dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van de EU richtlijn.

11. Het cumulatieve ongerief als gevolg van de genetische fok is realistisch ingeschat en geclassificeerd. De ratten en muizen kunnen door hun genetische wijziging eventueel licht, matig of ernstig ongerief ondervinden. Dieren (zonder paspoort) worden door de dierfaciliteit aangekocht bij een externe partij. Vervolgens worden binnen deze aanvraag dieren gekruist (eigen fok) in het eigen dierenlaboratorium. De mate van ongerief kan pas dan worden vastgesteld, maar op basis van eerdere lijnen waarvan het ongerief reeds geclassificeerd is, wordt licht tot matig ongerief verwacht. Licht ongerief wordt verder veroorzaakt door o.a. de benodigde invasieve genotypering: bloedafname of een extra oorknip. Ernstig ongerief kan komen door spontane dood, al dan niet veroorzaakt door het genetisch gemodificeerde genotype.

Eerst vindt monitoring plaats, waarbij onverwacht ernstig ongerief meteen ontdekt zal worden. Tijdens deze fase kan er bijvoorbeeld worden vastgesteld of homozygote dieren, of dieren vanaf een bepaalde leeftijd, ongerief hebben. Pas daarna vindt fok met de lijn plaats. Door waarneming, verfijningsmaatregelen en HEP wordt (ernstig) ongerief zoveel mogelijk voorkomen en dit vindt de DEC door de aanvrager, mede door een flowdiagram, helder toegelicht.

12. De integriteit van de dieren wordt met name fysiek aangetast door genetische modificatie t.a.v. neurobiologische ziektebeelden, waarvan de mate van ongerief in een later stadium pas duidelijk wordt, en door weefselafname voor genotypering.

13. De humane eindpunten worden per lijn op basis van de uitkomst monitoring en vaststelling pathologische fenotype (deel 1) in een HEP-scorelijst voor de te fokken dieren in deel 2 opgesteld en zijn in de bijlage dierproeven goed benoemd. Het percentage dieren (< 5%) dat naar verwachting een humaan eindpunt bereikt is goed ingeschat.

### 3V's

14. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn omdat het onderzoek zich richt op hersenziekten waarvoor veelal specifieke transgene muizen- en rattenlijnen nodig zijn.
15. Het aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat en er is een heldere strategie om ervoor te zorgen dat tijdens het project met het kleinst mogelijke aantal dieren wordt gewerkt. Zo wordt het aantal geproduceerde dieren afgestemd op de vraag naar een bepaalde lijn en zijn er fokevaluatiegesprekken. De fokcoördinator heeft hierin een belangrijke rol.
16. Het project is in overeenstemming met de vereiste van verfijning van dierproeven en het fokprogramma is zodanig opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd.
17. De aanvraag is noodzakelijk in verband met de vernieuwde wetgeving GGO's waarbij nieuwe foklijnen gemonitord moeten worden. De aanvrager / het dierenlaboratorium heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er geen duplicatie plaatsvindt en de aanvrager / het dierenlaboratorium beschikt in nauwe samenwerking met de betreffende IvD en fokcoördinatoren van beide faciliteiten over voldoende expertise en informatie om te voorkomen dat onnodige duplicatie plaatsvindt.

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

18. Dieren van beide geslachten zullen worden ingezet.
19. De dieren worden niet gedood in het kader van het fokprogramma.
20. Hergebruik is overwogen. De helft van de dieren, naar schatting 800, zal mogelijk voor hergebruik ingezet worden bij andere vergunde onderzoeken.

### NTS

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

## **D. Ethische afweging**

1. De morele vraag die de DEC dient te beantwoorden is of het belang van dit onderzoek, namelijk het fokken van genetisch gemodificeerde ratten en muizen voor neurobiologisch onderzoek, de onvermijdelijke aantasting van het welzijn en de integriteit van de gebruikte proefdieren rechtvaardigt.
2. Er vindt een aantasting van welzijn en integriteit van de in totaal 5.220 proefdieren plaats, met licht (2.735 dieren), matig (2.106 dieren) en ernstig ongerief (379 dieren).  
Indien de hierboven genoemde doelstellingen behaald worden, zal dit fokprogramma ertoe bijdragen dat voor toekomstig neurobiologisch onderzoeken de specifiek benodigde transgene muizen- en rattenlijnen aanwezig zijn. Het is aannemelijk dat de doelstelling behaald wordt. Daarvoor is het monitoren van fok van genetisch gemodificeerde dieren en de ongeriefbepaling (wettelijk) noodzakelijk, maar de aanvrager / de dierfaciliteit doet al het mogelijke om het ongerief voor de dieren en het aantal dieren tot een minimum te beperken.
3. Op grond van het bovenstaande is de DEC van oordeel dat het fokken van transgene ratten en muizen voor toekomstig hersenonderzoek een essentieel belang vertegenwoordigt en dat dit belang opweegt tegen de aantasting van het welzijn en de integriteit van de fokdieren. 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 en dierfaciliteit van de onderzoeksafdeling. 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 fokprogramma zoals beschreven in de aanvraag is daarmee gerechtvaardigd. Aangezien een deel van de dieren ondanks de toepassing van humane eindpunten mogelijk ernstig ongerief kunnen ervaren, is een reflectie op het project en het ongerief door middel van een Beoordeling Achteraf noodzakelijk.

## **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. Er zijn geen knelpunten/dilemma's naar voren gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies.



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

Universitair Medisch Centrum Utrecht  
[Redacted]  
Postbus 85500  
3508 GA UTRECHT

**Centrale Commissie  
Dierproeven**

Postbus 93118  
2509 AC Den Haag

centralecommissiedierproeven.nl  
0800 789 0789  
info@zbo-ccd.nl

**Onze referentie**  
Aanvraagnummer  
AVD11500202519012

Datum 14 mei 2025  
Betreft Aanhouden aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [Redacted]

Op 8 mei 2025 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Het fokken van genetisch gewijzigde dieren voor biomedisch onderzoek". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD11500202519012.

Op 14 mei 2025 is uw aanvraag aangeboden aan DEC Utrecht. De DEC heeft ons laten weten dat in de voorliggende aanvraag informatie ontbreekt waardoor de DEC niet tot een advies aan de CCD kan komen, en de CCD niet kan komen tot de volledige beoordeling van uw aanvraag.

**Welke informatie nog nodig**

De DEC is van oordeel dat de volgende punten in de aanvraag ontbreken:  
N.a.v. advies DEC worden de volgende vragen naar u gestuurd:

**Wanneer een beslissing**

Bij de besluitvorming van de CCD is het advies van de DEC zwaarwegend. Wij stellen u daarom in de gelegenheid om binnen 6 weken uw aanvraag op de door de DEC beschreven punten aan te passen. De beslistermijn wordt opgeschort tot de dag waarop wij van u de aanvulling hebben ontvangen. Uw aanvraag zal na aanvulling via de CCD opnieuw aan de DEC worden aangeboden. Om uw aanvraag zorgvuldig te kunnen beoordelen, is meer tijd nodig. De beslistermijn wordt daarom verlengd tot vijftig werkdagen.

Wanneer u van mening bent dat de behandeling van uw aanvraag in zijn huidige vorm doorgang moet vinden, zal deze met het oordeel van de DEC, op basis van de ingediende documenten aan de CCD ter besluitvorming worden voorgelegd.

**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.

Met vriendelijke groet,

Namens de Centrale Commissie Dierproeven



Dit bericht is automatisch gegenereerd en bevat daarom geen handtekening.

**Centrale Commissie  
Dierproeven**

**Datum**  
14 mei 2025

**Onze referentie**  
Aanvraagnummer  
AVD11500202519012



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

Universitair Medisch Centrum Utrecht  
[Redacted]  
Postbus 85500  
3508 GA UTRECHT

**Centrale Commissie  
Dierproeven**

Postbus 93118  
2509 AC Den Haag

centralecommissiedierproeven.nl  
0800 789 0789  
info@zbo-ccd.nl

**Onze referentie**  
Aanvraagnummer  
AVD11500202519012

Datum 15 augustus 2025  
Betreft Aanhouden aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [Redacted]

Op 8 mei 2025 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Het fokken van genetisch gewijzigde dieren voor biomedisch onderzoek". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD11500202519012.

In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In dit bericht leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

**Welke informatie nog nodig**

Wij hebben de volgende informatie van u nodig om uw aanvraag verder te kunnen beoordelen:

**Niet technische samenvatting**

- Uit de tabel "verwacht ongerief" valt op te maken dat een deel van de dieren naar verwachting ernstig ongerief zal ondergaan. Uit de tekst onder "verwachte gevolgen" wordt niet duidelijk waaruit dit ernstige ongerief zal bestaan. Kunt u dit verder uitwerken?
- Het aantal muizen in de tabel "ongerief" bevat een discrepantie. Onder de verschillende categorieën ongerief geeft u aan  $2395+1818+247= 4460$  muizen te gebruiken. U geeft echter een totaal van 4560 muizen aan. In de bijlage dierproeven wordt gerekend met 347 muizen met ernstig ongerief, mogelijk is in de NTS een tyfout gemaakt. Kunt u de aantallen nalopen en waar nodig aanpassen?
- Kunt u de aangepaste NTS in het verplichte excel format indienen?

**Onduidelijkheden**

- In de NTS geeft u aan dat het om fundamenteel en translationeel onderzoek gaat, terwijl u in het projectvoorstel de doelcategorie "instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren" heeft aangekruist. Kunt u de twee documenten op dit punt met elkaar in overeenstemming brengen?
- De beoogde startdatum ligt in het verleden. Mocht u de start- en einddatum willen aanpassen dan kunt u dit via MijnRVO wijzigen.

Zonder deze aanvullende informatie kan de beslissing nadelig voor u uitvallen

omdat de gegevens onvolledig of onduidelijk zijn.

**Centrale Commissie  
Dierproeven**

**Opsturen binnen veertien dagen**

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van dit bericht op. U kunt dit aanleveren via de reguliere beveiligde website, waar alle communicatie over Dierproeven dient plaats te vinden.

**Datum**  
15 augustus 2025

**Onze referentie**  
Aanvraagnummer  
AVD11500202519012

Uw aanvraag zal worden behandeld tijdens de CCD vergadering van 29 augustus. Antwoorden die uiterlijk 28 augustus worden ingediend zullen worden meegenomen in de bespreking van uw aanvraag.

**Wanneer een beslissing**

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

**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.

Met vriendelijke groet,

Namens de Centrale Commissie Dierproeven



Dit bericht is automatisch gegenereerd en bevat daarom geen handtekening.

Betreft: Aanlevering nieuwe informatie voor aanvraag AVD11500202519012.  
Datum: 12-09-2025 te Utrecht

UMC Brain Center  
Translational Neuroscience

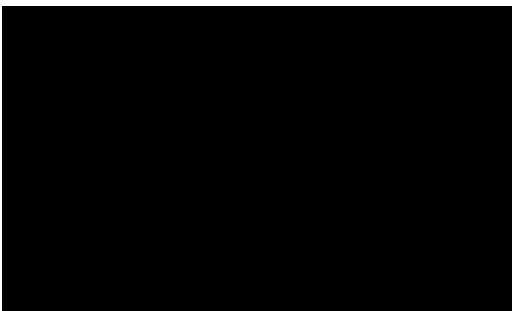
Geachte leden van de Centrale Commissie Dierproeven,

In uw brief van 1 september 2025 gaf uw commissie aan dat er voor aanvraag AVD11500202519012 aanvullende informatie nodig was.

Met deze begeleidende brief geef ik aan dat de door uw commissie gevraagde wijzigingen in de hernieuwde versie zijn aangebracht. Te weten:

- De Niet-technische samenvatting (NTS) is nu in het verplichte Excel format.
- In de NTS is nu correct aangevinkt dat het doel van de aanvraag de *"instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren"* betreft.
- In de NTS wordt nu bij "verwachte gevolgen" verder uitgewerkt wat het ernstig ongerief in kwestie zou kunnen betekenen. Specifiek is er toegevoegd aan de Expected impacts / adverse effects sectie: *"In uitzonderlijke gevallen zou ernstig ongerief kunnen voorkomen. Voorbeelden daarvan zouden kunnen zijn dat dieren dood worden aangetroffen (en dan wordt ernstig ongerief vermoed). Ernstig ongerief kan ook zijn dat er dieren verlamingsverschijnselen hebben of onvolledige ontwikkeling van bepaalde organen of ledematen hebben."*
- De door u opgemerkte typefout omtrent het aantal muizen met ernstig ongerief in de NTS is gecorrigeerd (inderdaad moest het 347 zijn).
- De in het verleden liggende startdatum zal in samenspraak met de IVD lopen vanaf toestemming CCD.

Ik hoop u hiermee afdoende te hebben geïnformeerd.



Visiting address:

Universiteitsweg 100  
3584 CG Utrecht  
The Netherlands

Postal address:



[translationalneuroscience.nl](http://translationalneuroscience.nl)



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Postbus 85500  
3508GA UTRECHT

**Centrale Commissie  
Dierproeven**

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

**Onze referentie**  
Aanvraagnummer  
AVD11500202519012

**Bijlagen**  
3

Datum : 17-09-2025

Betreft : Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 8 mei 2025 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Het fokken van genetisch gewijzigde dieren voor biomedisch onderzoek" met aanvraagnummer AVD11500202519012. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

### **Beslissing**

Wij keuren uw aanvraag gedeeltelijk goed. Uit artikel 10a, eerste lid van de Wet op de dierproeven (hierna: de wet) volgt daarom dat het is toegestaan om de in de vergunning genoemde dierproeven uit te voeren binnen de gestelde vergunningsperiode. Deze vergunning wordt afgegeven voor de periode van 17 september 2025 tot en met 16 september 2030.

Aan de vergunning hebben wij de volgende voorwaarde verbonden op grond van artikel 10a1, tweede lid van de wet.

### **Voorwaarde**

#### *Beoordeling achteraf*

In dit project worden dierproeven toegepast die vallen in de categorie ernstig volgens artikel 10b van de wet. Daarom bent u verplicht om na afloop van de vergunning in een Beoordeling achteraf over uw project te rapporteren. Deze beoordeling zal uiterlijk september 2031 plaatsvinden. Er zal dan conform artikel 10a2, derde lid van de wet, beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt.

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

## Procedure

Centrale Commissie  
Dierproeven

### *Advies dierexperimentencommissie*

Wij hebben advies gevraagd bij de dierexperimentencommissie DEC Utrecht (hierna: DEC). Dit advies is ontvangen op 11 augustus 2025.

**Datum**  
17-09-2025

Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, derde lid van de wet.

**Onze referentie**  
AVD11500202519012

### *Nadere vragen aanvrager*

Op 14 mei 2025, 15 augustus 2025 hebben wij u om aanvullingen gevraagd. U heeft tijdig antwoord gegeven.

De aanvullingen hadden betrekking op het herschrijven van de aanvraag na een eerder Niet-Toetsbaar oordeel van de DEC, de Niet-Technische Samenvatting en de startdatum van het project.

Uw reactie is betrokken bij de behandeling van uw aanvraag.

## Overwegingen

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

### *Beoordeling achteraf*

Na afloop van het project moet er een beoordeling plaatsvinden zoals bedoeld in artikel 10a1, eerste lid, onder d en artikel 10a1, derde lid van de wet. De reden van deze beoordeling achteraf is dat in dit project dieren ernstig ongerief ondergaan. Deze beoordeling zal uiterlijk september 2031 plaatsvinden. Meer informatie over de eisen die gesteld worden bij de beoordeling achteraf vindt u in de bijlage 'Weergave wet- en regelgeving'.

### *Aanvullende opmerking*

In de bijlage dierproeven vermeldt u: "We verwachten geen fokken hier met ernstig ongerief op een wijze die niet met een aanpassing van de fokstrategie vermeden kan worden. Mocht dit incidenteel toch voorkomen dan zullen we de ethische afweging om zo'n muis/rat lijn in te zetten bij de DEC te leggen."

Wij willen u erop wijzen dat een verhoging van het ongerief ten opzichte van de vergunning middels een wijziging bij de CCD moet worden aangevraagd.

## 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.

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.

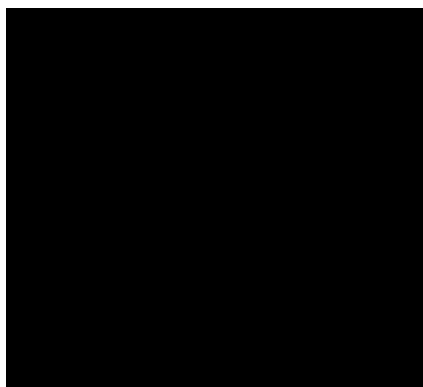
Bezwaar schorst niet de werking van het besluit waar u het niet mee eens bent. Dat betekent dat dat besluit wel in werking treedt en geldig is. Nadat u een bezwaarschrift heeft ingediend kunt u een voorlopige voorziening vragen bij de voorzieningenrechter van de rechtbank in de vestigingsplaats van de 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 instelling of organisatie: Universitair Medisch Centrum Utrecht  
Straat en huisnummer: Postbus 85500  
Postcode en plaats: 3508GA UTRECHT  
Deelnemersnummer NVWA: 11500

deze projectvergunning voor het tijdvak 17 september 2025 tot en met 16 september 2030, voor het project "Het fokken van genetisch gewijzigde dieren voor biomedisch onderzoek" met aanvraagnummer AVD11500202519012, na advies van dierexperimentencommissie DEC Utrecht. De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is [REDACTED]

Het besluit is gebaseerd op de volgende (aangepaste) stukken:

1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, zoals ontvangen op 8 mei 2025

2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:

a Projectvoorstel, zoals ontvangen op 11 augustus 2025;

b Bijlagen dierproeven

- 3.4.3.1 Het vaststellen van een mogelijk pathologisch fenotype in nieuwe GMO lijnen, en het fokken van dieren met een bekend pathologisch fenotype, zoals ontvangen op 11 augustus 2025;

c Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen op 12 september 2025;

d Advies van dierexperimentencommissie, zoals ontvangen op 11 augustus 2025.

e De aanvullingen op uw aanvraag, zoals ontvangen op 28 juli 2025, 12 september 2025

Naam proef	Diersoort / Stam	Aantal dieren	Ongerief	Overige opmerkingen
<b>3.4.3.1. Het vaststellen van een mogelijk pathologisch fenotype in nieuwe GMO lijnen, en het fokken van dieren met een bekend pathologisch fenotype</b>				
	Muizen ( <i>Mus musculus</i> )	4560	52,5% Licht 39,9% Matig 7,6% Ernstig	
	Ratten ( <i>Rattus norvegicus</i> )	660	51,5% Licht 43,6% Matig 4,9% Ernstig	

### Voorwaarden

#### *Beoordeling achteraf*

In dit project worden dierproeven toegepast die vallen in de categorie ernstig volgens artikel 10b van de wet. Daarom bent u verplicht om na afloop van de vergunning in een Beoordeling achteraf over uw project te rapporteren. Deze beoordeling zal uiterlijk september 2031 plaatsvinden. Er zal dan conform artikel 10a2, derde lid van de wet, beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt.

**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:  
AVD11500202519012

## 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 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.

Aanvraagnummer:  
AVD11500202519012

### **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 blijven 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.

### **Locatie**

De vergunning wordt verleend voor een project waarbij dierproeven geheel of gedeeltelijk worden verricht buiten een inrichting van een gebruiker (artikel 10g van de wet).



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

Universitair Medisch Centrum Utrecht  
Dhr. prof. dr. A.W. Hoes  
Postbus 85500  
3508GA UTRECHT

**Centrale Commissie  
Dierproeven**

Postbus 93118  
2509 AC Den Haag  
[www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

0800 789 0789  
[info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)

**Onze referentie**  
Aanvraagnummer  
AVD11500202519012

Datum 18 september 2025  
Betreft Correctie beschikking AVD11500202519012

Geachte Dhr. prof. dr. A.W. Hoes,

Op 8 mei 2025 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Het fokken van genetisch gewijzigde dieren voor biomedisch onderzoek" met aanvraagnummer AVD11500202519012.

**Beslissing**

Op 17 september 2025 hebben wij u de beschikking en vergunning van uw aanvraag toegezonden. De aan u verstuurde vergunning bevat een kennelijke verschrijving. In de vergunning staat beschreven dat het project gedeeltelijk is goed gekeurd. Dit moet gecorrigeerd worden naar een volledige goedkeuring.

Voor het overige blijft het besluit van 17 september 2025 ongewijzigd. Deze brief dient u bij uw vergunning te voegen.

**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.

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 gegevens 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. U kunt tijdens deze procedure een voorlopige voorziening vragen bij de Voorzieningenrechter van de rechtbank in de woonplaats van de aanvrager. U moet dan wel kunnen aantonen dat er sprake is van een spoedeisend belang.

**Datum**

18 september 2025

**Onze referentie**Aanvraagnummer  
AVD11500202519012

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 aanvrager valt.

**Meer informatie**

Heeft u vragen, kijk dan op [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl). Of neem telefonisch contact met ons op: 0800 789 0789.

De Centrale Commissie Dierproeven  
namens deze:

