



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 of in de toelichting op de website.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1

Gegevens aanvrager

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

<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in	10300
<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	Stichting Katholieke Universiteit Nijmegen			
Titel, voorletters en achternaam van de portefeuillehouder	Titel	Voorletters	Achternaam	<input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw
	■■■■■	■	■■■■■■■	

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

E-mailadres gemachtigde	instantievoordierenwelzijn@radboudumc.nl			
-------------------------	--	--	--	--

Vul de gegevens van het postadres in.

Straat en huisnummer	Geert Groteplein		29 / HP231
Postcode en plaats	6525 EZ	Nijmegen	
Postbus, postcode en plaats	9100	6500HB	Nijmegen

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	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	

	Telefoonnummer	[REDACTED]
	E-mailadres	[REDACTED]
1.5	(Indien van toepassing) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters <input type="checkbox"/> Dhr. <input 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 [REDACTED]
	E-mailadres	instantievoordierenwelzijn@radboudumc.nl
1.8	Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?	<input type="checkbox"/> Ja > Stuur dan het ingevulde formulier <i>Melding Machtiging</i> mee met deze aanvraag <input type="checkbox"/> Nee

2 Over uw aanvraag

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

3 Over uw project

3.1	Wat is de geplande start- en einddatum van het project?	Startdatum 01 - 07 - 2022 Einddatum (t/m) 30 - 06 - 2027
3.2	Wat is de titel van het project?	Genotypering door middel van een incidentele tweede weefselafname bij genetisch gemodificeerde proefdieren
3.3	Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?	Genotypering door middel van een incidentele tweede weefselafname bij genetisch gemodificeerde proefdieren
3.4		Naam DEC RU DEC Postadres Postbus 9101, 6500 HB, Nijmegen (HP 231)

Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) van voorkeur?

E-mailadres

dierexperimentencommissie@radboudumc.nl

4 Factuurgegevens

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

Naam: RadboudUMC / [REDACTED]	Afdeling: [REDACTED]
Straat: Geert Groteplein	
Huisnummer: 29 / HP231	
Postcode: 6525 EZ	Plaats: Nijmegen
Postbus: 9101	Postcode: 6500 HB
Plaats: Nijmegen	
E-mail: instantievoordierenwelzijn@radboudumc.nl	

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

Ordernummer:
Kostenplaats: [REDACTED] projectnummer: 2021-0045

5 Checklist bijlagen

5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?

Verplicht

Projectvoorstel Aantal bijlage(n) dierproeven 1

Niet-technische samenvatting

Overige bijlagen, indien van toepassing

Melding Machtiging

6 Ondertekening

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

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

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

Naam	[REDACTED]
Functie	IvD
Plaats	Nijmegen
Datum	05 - 05 - 2022
Handtekening	[REDACTED]



Appendix

Description animal procedures

- This appendix should be enclosed with the project proposal for animal procedures.
- A different appendix 'description animal procedures' should be enclosed for each type of animal procedure.
- For more information on the project proposal, see the Guidelines to the project licence application form for animal procedures on our website (www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Or contact us by phone (0900-2800028)

1 General information

1.1	Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.	10300	
1.2	Provide the name of the licenced establishment.	Stichting Katholieke Universiteit Nijmegen	
1.3	List the serial number and type of animal procedure <i>Use the numbers provided at 3.4.3 of the project proposal.</i>	Serial number 1	Type of animal procedure Hertypere van dieren in fok

2 Description of animal procedures

A. Experimental approach and primary outcome parameters

Describe the general design of the animal procedures in relation to the primary outcome parameters. Justify the choice of these parameters.

In sommige gevallen kan het nodig zijn om bij nakomelingen uit een fok van genetisch gemodificeerde dieren een tweede keer een weefselbiopt af te nemen, omdat het eerste biopt niet voldoende informatie heeft opgeleverd om te bepalen welke dieren bruikbaar zijn om de fok in stand te houden of gebruikt kunnen worden in experimenten.

Om dieren geen onnodig ongerief te laten ondergaan, worden de volgende vragen gesteld:

1. Is er een verklaring voor het feit dat er niet voldoende informatie kan worden gekregen uit de eerste afgenomen weefselbiopten?

Nee à Geen tweede weefselbiopt afnemen

Ja, Ga door naar vraag 2

2. A. Zijn er in het cohort dieren (waarvan bij een of meerdere dieren het genotype nog niet kon worden vastgesteld met het eerste weefselbiopt) onvoldoende dieren met een bekend en geschikt genotype aanwezig om de fok in stand te houden?

B. Zijn er onder de dieren waarvan nog geen genotype kan worden vastgesteld, pups die mogelijk in een experiment bruikbaar zouden zijn?

A en B, Nee à Geen tweede weefselbiopt afnemen

A of B, Ja à Ga door naar extra vraag 3

Bij vraag 2 moet ook rekening gehouden worden met de andere dieren die aanwezig zijn in dezelfde foklijn. Bijvoorbeeld: Zijn er dieren geboren die binnenkort gegenotypeerd zullen worden (in combinatie met identificatie) die mogelijk gebruikt kunnen worden in fok of in experiment?

3 Extra vraag: Is het nodig beide geslachten te hertyperen?

Ja à een tweede weefselbiopt afnemen van beide geslachten

Nee à alleen bij het geslacht waarvan het bepalen van het genotype noodzakelijk is, een tweede weefselbiopt afnemen.

Door deze strategie zullen bij de fok van genetisch gemodificeerde dieren niet onnodig extra weefselmonsters afgenomen worden, maar kan dat wel als dit noodzakelijk is.

Een andere reden om van dieren een tweede weefselafname uit te voeren, is als een nieuwe lijn geïmporteerd wordt en de onderzoeker het genotype wil verifiëren om de lijn zo efficiënt mogelijk te gaan fokken.

Primaire uitkomst is de DNA bepaling van het genotype, ter bepaling van de geschiktheid van een of meerdere dieren t.b.v fok en/of experiment.

Describe the proposed animal procedures, including the nature, frequency and duration of the treatment. Provide justifications for the selected approach.

Als de keuze is gemaakt om een tweede weefselbiopt af te nemen, zal een keuze gemaakt worden tussen 4 methoden om dit weefsel te verkrijgen.

De opties zijn:

- Een oorknip (zonder anesthesie) (meest voorkomend)
- Een bloedafname (met of zonder anesthesie)
- Alternatieven zoals het afnemen van wangslimvlies of een rectale swab, het uittrekken van haar met haarzakje, het verzamelen van oogvocht (met of zonder anesthesie).

De methode moet voldoende DNA opleveren om een betrouwbare genetische karakterisatie uit te voeren. Dat is voor al bij de laatstgenoemde alternatieve methoden nog volop in ontwikkeling.

De meest voorkomende handeling is een oorknip. Enkele lijnen kunnen enkel gegenotypeerd worden d.m.v bloed. Voor deze lijnen zal de wangprik (zonder anesthesie) of de orbitapunctie (met anesthesie) worden gebruikt. We kiezen de methode waarbij het dier het minst ongerief mee heeft.

Er zal gewerkt worden met het advies van het NCad: Zorgvuldige weging van methoden voor identificatie en genetische karakterisatie, Nationaal Comité advies dierproevenbeleid (NCad).

<https://www.ncadierproevenbeleid.nl/adviezen-ncad>

Describe which statistical methods have been used and which other considerations have been taken into account to minimise the number of animals.

Als maatstaf hebben we de aantallen van het afgelopen jaar aangehouden (zie berekening aantallen). Dit is ook vergeleken met een ander instituut en dat kwam overeen. Er zijn geen statistische methoden van toepassing.

B. The animals

Specify the species, origin, life stages, estimated numbers, gender, genetic alterations and, if important for achieving the immediate goal, the strain.

Serial number	Species	Origin	Life stages	Number	Gender	Genetically altered	Strain
1	01	CDL	0-12 months	643	both	yes	divers
2	02	CDL	0-12 months	113	both	yes	divers

Provide justifications for these choices

Species

Deze aanvraag betreft ratten en muizen. Deze 2 diersoorten worden in het Radboudumc genetisch gemodificeerd gefokt.

Origin

Het merendeel van de dieren die een herknip krijgen zullen uit eigen fok komen. Een enkel dier uit een aangekochte lijn.

Life stages

Het betreft over het algemeen jong volwassen dieren. Volwassen dieren zullen bij hoge uitzondering gebruikt worden.

Number

We fokken ~12859 muizen en ~2252 ratten in genetisch gemodificeerde lijnen per jaar, voor vijf jaar zijn dat $5 \times 12859 = 64.295$ muizen en $5 \times 2252 = 11.260$ ratten.

Maximaal 1% daarvan moet gehertypeerd, dat betreft dus maximaal 643 muizen en 113 ratten dieren over 5 jaar.

We zullen dit jaarlijks calculeren en bewaken.

Gender

Man en vrouw, beide gebruikt in fok en experiment. Per geval verschillend of je een of beide geslachten nodig hebt.

Genetic alterations

Het betreft een breed scala aan genetic alternations omdat veel lijnen uniek zijn voor een bepaald onderzoek.

Strain

Het betreft een breed scala aan genetic alternations omdat veel lijnen uniek zijn voor een bepaald onderzoek.

C. Accommodation and care

Is the housing and care of the animals used in experimental procedures in accordance with Annex III of the Directive 2010/63/EU?

Yes

No > If this may adversely affect animal welfare, describe how the animals will be housed and provide specific justifications for these choices.

D. Pain and compromised animal welfare

Will the animals experience pain during or after the procedures?

No

Yes > Will anaesthesia, analgesia or other pain relieving methods be used?

No > Justify why pain relieving methods will not be used.

Yes > Indicate what relieving methods will be used and specify what measures will be taken to ensure that optimal procedures are used.

Indien bloedafname onder anesthesie nodig is wordt er gebruik gemaakt van isofluraan aangesloten op een inleidbakje om de dieren te anestheseren en tijdens de handeling zelf zal indien nodig isofluraan via een neusmasker worden toegediend om anesthesie te handhaven.

Describe which other adverse effects on the animals welfare may be expected?

lichte, tijdelijke pijn en stress tijdens hanteren en de handeling.

Explain why these effects may emerge.

Alle dieren ervaren stress en pijn door het hanteren en uitvoeren van de handeling.

Indicate which measures will be adopted to prevent occurrence or minimise severity.

Alle handelingen worden uitgevoerd door bevoegde en bekwamen medewerkers. Hierdoor beperken we het ongerief. Bij de bloedafname wordt eventueel anesthesie toegepast.

E. Humane endpoints

May circumstances arise during the animal procedures which would require the implementation of humane endpoints to prevent further distress?

No > Continue with question F.

Yes > Describe the criteria that will be used to identify the humane endpoints.

Indicate the likely incidence.

F. Classification of severity of procedures

Provide information on the experimental factors contributing to the discomfort of the animals and indicate to which category these factors are assigned ('non-recovery', 'mild', 'moderate', 'severe'). In addition, provide for each species and treatment group information on the expected levels of cumulative discomfort (in percentages).

Afname weefsel biopt:

- Een oorknip (zonder anesthesie)
- Een bloedafname (met of zonder anesthesie)
- Alternatieven zoals het afnemen van wangslijmvlies, het uitvoeren van een rectale swab, het uittrekken van haar met haarzakje, het verzamelen van oogvocht (met of zonder anesthesie)

Licht Ongerief (100%)

G. Replacement, reduction, refinement

Describe how the principles of replacement, reduction and refinement were included in the research strategy, e.g. the selection of the animals, the design of the procedures and the number of animals.

Replacement

Als een foklijn van genetisch gemodificeerde dieren in stand gehouden moet worden kan alleen in de dieren zelf bepaald worden welk genotype de dieren hebben, en is vervanging dus niet mogelijk.

Reduction

Omdat alleen tweede weefselafname vergunningplichtig is en dit nodig is bij slechts 1% van alle nakomelingen, zal dit niet bij alle dieren nodig zijn. Om dit aantal verder te beperken zal goed besproken worden of het echt nodig is van de dieren het genotype te bepalen middels een tweede weefselbiopt. Er zal gestreefd blijven worden naar het voorkomen van de noodzaak een herknip uit te voeren (m.n. kwijtraken van biopsies), maar we kunnen er nog niet op rekenen, dat hierdoor tijdens de looptijd van dit project, de aantallen al lager uit zullen vallen.

Refinement

Het afnemen van weefselbiopten wordt al zodanig uitgevoerd dat het ongerief voor het dier minimaal is, zodat verdere verfijning niet mogelijk is. Mochten er toch methoden ontwikkeld worden die het ongerief verder beperken zullen die serieus overwogen worden en indien bruikbaar geïmplementeerd worden in de bedrijfsvoering. Als er een monster kwijt raakt, of sprake is van technisch falen wordt eerst de oorzaak bekeken en een oplossing gezocht om herhaling in de toekomst te voorkomen.

Are adverse environmental effects expected? Explain what measures will be taken to minimise these effects.

No

Yes > Describe the environmental effects and explain what measures will be taken to minimise these effects.

H. Re-use

Will animals be used that have already been used in other animal procedures ?

No > Continue with question I.

Yes > Explain why re-use is considered acceptable for this animal procedure.

I. Repetition Explain for legally required animal procedures what measures have been taken to ensure that the proposed procedures have not already been performed. If applicable, describe why duplication is required.

n.v.t.

J. Location where the animals procedures are performed

Will the animal procedures be carried out in an establishment that is not licenced by the NVWA?

No > Continue with question K.

Yes > Describe this establishment.

Provide justifications for the choice of this establishment. Explain how adequate housing, care and treatment of the animals will be ensured.

End of experiment

K. Destination of the animals

Will the animals be killed during or after the procedures?

K. Destination of the animals

No > Provide information on the destination of the animals.

Afhankelijk van het genotype van de dieren, kunnen dieren

- a) gebruikt worden voor het in stand houden van de fok
- b) gebruikt worden in een wetenschappelijk experiment
- c) afgevoerd worden als fokoverschot

Yes > Explain why it is necessary to kill the animals during or after the procedures.

Is the proposed method of killing listed in Annex IV of Directive 2010/63/EU?

No > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.

Yes > Will a method of killing be used for which specific requirements apply?

No > Describe the method of killing.

Yes > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.

CO2/O2 of cervicale dislocatie

If animals are killed for non-scientific reasons, justify why it is not feasible to rehome the animals.

Als het genotype van een dier na hertypen ongeschikt blijkt voor gebruik in fok of experiment, en het dier niet als surplus dier gebruikt kan worden, wordt het dier gedood. Herplaatsing is geen optie voor genetisch gemodificeerde dieren.



Form Project proposal

- This form should be used to write the project proposal for animal procedures.
- The appendix 'description animal procedures' is an appendix to this form. For each type of animal procedure, a separate appendix 'description animal procedures' should be enclosed.
- For more information on the project proposal, see the Guidelines to the project licence application form for animal procedures on our website (www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

1 General information

- 1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.
- 1.2 Provide the name of the licenced establishment.
- 1.3 Provide the title of the project.

2 Categories

- 2.1 Please tick each of the following boxes that applies to your project.
- Basic Research
- Translational or applied research
- Regulatory use of routine production
- Research into environmental protection in the interest of human or animal health or welfare
- Research aimed at preserving the species subjected to procedures
- Higher education or training
- Forensic enquiries
- Maintenance of colonies of genetically altered animals not used in other animal procedures

3 General description of the project

3.1 Background

Describe the project (motivation, background and context) with respect to the categories selected in 2.1.

Fundamenteel biomedisch wetenschappelijk onderzoek is in steeds grotere mate afhankelijk van het gebruik van genetisch gemodificeerde dieren. Veel onderzoekers zijn geïnteresseerd in de rol van specifieke genen in een biologisch proces dat betrokken is bij het ontstaan van ziekten, veroudering of (handhaven van een normaal) metabolisme/functioneren van een orgaan of weefsel. In sommige gevallen zijn de genetisch gemodificeerde dieren verkrijgbaar bij een gespecialiseerd fokbedrijf, maar in veruit de meeste gevallen worden proefdieren met zeldzame mutaties gebruikt, die maar in één of enkele laboratoria op de wereld beschikbaar zijn. In dat geval wordt de lijn met deze genetische verandering in een lokale fokkolonie in stand gehouden. Afhankelijk van het aantal genetische veranderingen in een lijn is een groter of kleiner deel van de kolonie geschikt om de wetenschappelijke vraag te beantwoorden. Om te bepalen of een individueel dier drager is van een mutatie en of die op één of twee allelen aanwezig is, zal een genotypering uitgevoerd moeten worden. Naar aanleiding van Europese en Nederlandse wettelijke richtlijnen, heeft het Nationaal Comité advies dierproevenbeleid (NCAD) een advies gepubliceerd hoe om te gaan met genotypering in combinatie met identificatie: In hun advies [1] staat de volgende passage:

Om te bepalen welke pups drager zijn van de gewenste genetische modificatie, wordt op jonge leeftijd een weefselbiopt genomen waaruit het DNA wordt geïsoleerd en geanalyseerd op de aanwezigheid van de genetische modificatie. Dit proces wordt genetische karakterisatie of genotypering genoemd. In de praktijk wordt karakterisatie veelal gecombineerd met identificatie door het teen- of oorweefsel dat verwijderd wordt te gebruiken voor karakterisatie. Het afnemen van het weefselbiopt wordt gedaan bij pups ruim voordat ze de speenleeftijd (21 dagen oud) bereiken. Deze handeling is geen dierproef in de zin van de wet. Dieren met een voor het experiment of de fok ongeschikt DNA-profiel worden vervolgens nog vóór de speenleeftijd gedood en tellen dientengevolge niet mee voor de proefdierregistratie.

De EU Richtlijn 2010/63 en de Wet op de dierproeven zijn duidelijk: voor ingrepen bij proefdieren die primair het doel hebben het dier te identificeren is geen projectvergunning nodig (Wod, artikel 1b 7 en advies van het NCAD). Voor het toepassen van methoden voor genotypering die meer ongerief veroorzaken dan het inbrengen van een naald en die niet primair ter identificatie zijn, is wel een projectvergunning nodig. Het zogenaamde herknippen van dieren die reeds geïdentificeerd zijn, kan dus niet meer vallen onder het hoofddoel identificatie. Dit valt onder "above threshold tissue sampling" en kan worden gezien als onderhoud van een genetisch gemodificeerde (GM) lijn waarvoor een projectvergunning is vereist [2]. Voor deze gevallen, die kunnen optreden bij bijvoorbeeld het falen van de PCR analyse om de aanwezigheid van de mutatie te bepalen, te lage DNA opbrengst om de assay uit te kunnen voeren, of, in incidentele gevallen, verloren raken van weefselbiopten, is dus een vergunning nodig. In ons instituut (net zoals in de meeste andere onderzoeksinstituten) is de frequentie van genotyperingen waarbij herknippen nodig is, omdat er geen genotype kon worden vastgesteld, niet meer dan 1% van het totaal aantal dieren waarbij genotypering nodig is.

Op het moment dat er geen genotype kan worden vastgesteld heeft de fokker de keuze tussen:

1. handelingen aan het betreffende dier uit te voeren (herknip)
2. nieuwe dieren fokken om de foklijn in stand te houden cq. voor een experiment en genetische karakterisatie combineren met identificatie

Bij keuze 1 worden dieren onderworpen aan extra handeling ter genotypering en wordt de handeling beschouwd als dierproef.

Bij keuze 2 zouden de dieren waarvan het genotype nog niet bekend is of niet met voldoende zekerheid vastgesteld kan worden, zonder verder gebruik, afgevoerd moeten worden en vervangen worden door nieuwe dieren.

Er zijn in de meeste instituten, inclusief het Centraal Dierenlaboratorium van het Radboudumc, waar proefdieren gefokt mogen worden, zijn de laatste jaren veel maatregelen genomen om het succespercentage van genotypische identificatie van proefdieren verder te verhogen en de kwaliteit te kunnen garanderen. Het gaat hierbij bijvoorbeeld om het eenduidig labelen van eppjes waarin de biopten bewaard worden voor de DNA-isolatie.

Een andere reden voor een extra weefselmonster is als dieren voor een nieuwe foklijn geïmporteerd worden vanuit een ander instituut. Het is dan gebruikelijk nog een weefselbiopt te nemen om het genotype met 100% zekerheid te bepalen, zodat de fok optimaal ingezet kan worden.

[1] Zorgvuldige weging van methoden voor identificatie en genetische karakterisatie, Nationaal Comité advies dierproevenbeleid (NCAD). <https://www.ncadierproevenbeleid.nl/adviezen-ncad>

[2] https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pdf/posters/DG_ENVI_A1_poster_laboratory_animal_1

3.2 Purpose

3.2.1 Describe the project's immediate and ultimate goals. Describe to which extent achieving the project's immediate goal will contribute to achieving the ultimate goal.

• If applicable, describe all subobjectives

Het doel is het genotyperen van dieren in een fok van genetisch gemodificeerde dieren, zodat een besluit genomen kan worden of een dier gebruikt kan worden in wetenschappelijke experimenten, of om de fok in stand te houden. Deze vergunning is alleen nodig voor die gevallen waarin na de gecombineerde identificatie en genotypering nog een extra handeling (weefselafname) aan het dier nodig is om de genotypering alsnog uit te kunnen voeren of te verifiëren.

3.2.2 Provide a justification for the project's feasibility.

Er worden binnen ons instituut al jarenlang succesvol foklijnen in stand gehouden en gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek. Alle handelingen die hiervoor nodig zijn, kunnen door getrainde dierversorgers/biotechnici uitgevoerd worden. Deze aanvraag dient alleen voor de ~1% van de gefokte dieren waarbij het genotype niet direct vastgesteld kan worden met het weefsel verkregen tijdens de identificatie, en waarbij een aanvullende handeling aan het dier nodig is om alsnog het genotype te kunnen vaststellen. Alle benodigde technieken zijn in het lab al geoptimaliseerd en gericht op zo min mogelijk hertyperingen.

3.2.3 Are, for conducting this project, other laws and regulations applicable that may affect the welfare of the animals and/or the feasibility of the project?

No

Yes > Describe which laws and regulations apply and describe the effect on the welfare of the animals and the feasibility of the project.

3.3 Relevance

3.3.1 What is the scientific and/or social relevance of the objectives described above?

Het in stand houden van genetisch gemodificeerde foklijnen is van belang om de vele wetenschappelijke vragen over hoe ziekten ontstaan, verlopen en genezen kunnen worden, alsook vele fundamenteel wetenschappelijke vragen, te beantwoorden. Dit brengt dus een groot maatschappelijk en wetenschappelijk belang met zich mee. Het vergaren van kennis over ontstaan, verloop en behandeling van ziekten en over fundamenteel wetenschappelijke vragen verloopt in kleine stappen en hiervoor zijn vaak meerdere modellen van genetisch gemodificeerde dieren nodig. Als de dieren waarbij een herknip nodig is, behouden blijven, bespaart dit het genereren van extra dieren. Op deze manier worden er geen dieren teveel gefokt of onnodig en ongebruikt gedood (vermindering) en geen extra dieren uit een fok met ongerief gefokt (verfijning).

3.3.2 Who are the project's stakeholders? Describe their specific interests.

De belanghebbenden zijn:

- onderzoekers (gebruik van dieren met de juiste genotypes, efficiënte fok daarvan, geen onnodig fokken en doden van dieren)
- wetenschap (uitkomsten van onderzoek, gedaan op de juiste dieren)
- dieren zelf (door juist en op tijd genotyperen geen dieren onnodig gefokt en gedood en bij fok met ongerief aantal dieren met ongerief beperkt)

3.4 Strategy

3.4.1 Provide an overview of the overall design of the project (strategy). If applicable, describe the different phases in the project, the coherence, the milestones, selection points and decision criteria.

Dit project wordt geschreven om het mogelijk te maken om bij dieren gefokt in genetisch gemodificeerde lijnen een extra weefselbiopsie af te nemen, bv een oorknip of een ander stukje weefsel (staart, bloed) waarmee het genotype van de proefdieren vastgesteld kan worden wanneer dit initieel niet gelukt is of ter verificatie (bijvoorbeeld in het geval van een nieuwe foklijn).

Elke keer dat men het genotype niet kan bepalen met het weefselbiopsie dat is afgenomen bij de identificatie, zal een afweging gemaakt moeten worden of het nodig is de dieren nogmaals te onderwerpen aan een handeling waarmee weefsel verzameld wordt voor de genotypering. Ten eerste wordt bekeken of het nodig is het genotype te weten van de dieren waar het om gaat. Er kunnen bijvoorbeeld al voldoende andere dieren zijn met het geschikte genotype om een experiment uit te voeren of de fok in stand te houden. Ten tweede kunnen er al nieuwe nestjes zijn waarin een aantal dieren ook het geschikte genotype kunnen hebben.

Tenslotte, kan het aantal te hertesten dieren zo laag zijn, dat ongeacht de uitkomst van de genotypering zeer waarschijnlijk niet voldoende dieren van het juiste genotype/ leeftijd/ geslacht op het gewenste moment voor fok/ een experiment kunnen worden verkregen. Ook in dat geval wordt er niet opnieuw weefsel afgenomen.

3.4.2 Provide a justification for the strategy described above.

De strategie is erop gericht zo min mogelijk dieren opnieuw te typeren, door middel van een geoptimaliseerde procedure voor de oorspronkelijke genotypering, gecombineerd met een beslisboom voor wel of niet hertyperen, die door de fokcoördinator wordt doorlopen alvorens al dan niet toestemming te geven voor het hertyperen. Op deze manier kan het aantal dieren zo veel mogelijk beperkt blijven, maar kunnen de dieren waarbij dat nodig is, wel gehertypeerd worden.

3.4.3 List the different types of animal procedures. Use a different appendix 'description animal procedures' for each type of animal procedure.

Serial number	Type of animal procedure
1	Hertyperen van dieren in fok

DEC-advies

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer: AVD10300202216028 / 2021-0045
2. Titel van het project: Genotypering door middel van een incidentele tweede weefselafname bij genetisch gemodificeerde proefdieren
3. Titel van de NTS: genotypering door middel van een incidentele tweede weefselafname bij genetisch gemodificeerde proefdieren
4. Type aanvraag:
 - nieuwe aanvraag projectvergunning
 - wijziging van vergunning met nummer
5. Contactgegevens DEC:
 - naam DEC: RUDEC
 - telefoonnummer contactpersoon: [REDACTED] bereikbaar op maandag, dinsdag, en donderdag van 9:00 tot 15:00 uur
 - e-mailadres contactpersoon: dierexperimentencommissie@radboudumc.nl
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ontvangen door DEC: 09-05-2022
 - aanvraag compleet
 - in vergadering besproken: 10-05-2022
 - anderszins behandeld
 - termijnonderbreking(en)
 - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen
 - aanpassing aanvraag:
 - advies aan CCD: 26-05-2022?
7. De inhoud van dit project is afgestemd met de IvD en deze heeft geen bezwaren tegen de uitvoering van het project binnen deze instelling.
8. Eventueel horen van aanvrager: n.v.t.
9. Correspondentie met de aanvrager: n.v.t.

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 is geen betrokkenheid van DEC-leden bij deze projectaanvraag, waardoor onafhankelijkheid en onpartijdigheid zijn gewaarborgd.

C. Beoordeling (inhoud)

1. Deze aanvraag richt zich op het afnemen van weefsel bij jonge ratten of muizen voor een tweede genotypering. Voor instandhouding van de fok van specifieke genetisch gemodificeerde dieren en voor selectie van dieren voor wetenschappelijke experimenten is het noodzakelijk te bepalen of een dier drager is van een genetische wijziging en of die op één of twee allelen aanwezig is (genotypering). Doorgaans worden jonge dieren gemerkt met behulp van een teen- of oorknip, waarbij het verwijderde weefsel gebruikt wordt voor de genotypering. Deze handeling (identificatie met genotypering) is niet vergunningplichtig. Echter, indien de genotypering geen bruikbare uitkomst oplevert (falen van de PCR-analyse, te lage DNA opbrengst, verloren raken van weefselbiopten) en bepaling van het genotype van het dier noodzakelijk is, dan dient er opnieuw weefsel afgenomen te worden van het dier (extra oorknip, bloedafname, wangslim, oogvocht, rectaal swab of haar met haarzakje) voor een genotypering. In het instituut zijn maatregelen genomen om het succespercentage van genotypische identificatie van proefdieren te verhogen. De hertypering (na mislukte genotypering) wordt alleen uitgevoerd indien dit noodzakelijk is voor de instandhouding van de foklijn, of om te voorkomen dat een nieuwe fok ingezet moet worden om voldoende dieren met een bepaald genotype te verkrijgen (vermindering van het totaal aantal gefokte dieren). Het aantal dieren dat voor een hertypering in aanmerking komt, wordt op deze manier zo veel mogelijk beperkt. In de praktijk is een hertypering noodzakelijk gebleken bij ongeveer 1% van de in het instituut gefokte genetisch gemodificeerde ratten of muizen. Bij het importeren van een nieuwe foklijn uit een ander instituut is het gebruikelijk om een hertypering uit te voeren ter bevestiging van het genotype. Ook deze dieren vallen onder deze projectaanvraag, aangezien het dezelfde handelingen betreft. De commissie constateert op grond daarvan dat deze aanvraag een concrete, goed afgebakende doelstelling heeft en getypeerd kan worden als een eenvoudig project. Het is helder welke handelingen individuele dieren zullen ondergaan. Hierdoor is ook duidelijk welk ongerief individuele dieren zullen ondergaan. De aanvrager heeft beschreven op basis van welke criteria (fok)dieren geselecteerd worden voor een hertypering (beslisboom). De DEC is er daardoor van overtuigd dat er niet onnodig dieren gebruikt zullen worden. Gezien bovenstaande is de DEC van mening dat de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft.
2. Voor zover de DEC weet is er geen "tegenstrijdige" wetgeving die het uitvoeren van de experimenten in de weg zou kunnen staan.
3. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie 'instandhouding van kolonies genetisch gewijzigde dieren' is in overeenstemming met de hoofddoelstelling. De onderzoeker heeft ook aangekruist dat het basaal onderzoek betreft. Het genotypen is in de beschreven gevallen noodzakelijk om dieren te kunnen selecteren voor basaal wetenschappelijk onderzoek, maar is op zichzelf staand strikt genomen geen wetenschappelijk onderzoek (het faciliteert dit onderzoek).

Belangen en waarden

4. Het directe doel van het project is het verzamelen van weefsel voor een hertypering van het genotype van een geselecteerd dier. Het uiteindelijke doel is de instandhouding (of het opzetten) van een foklijn met een genetische modificatie, of het kunnen selecteren van voldoende dieren voor een wetenschappelijk experiment (de experimenten worden uitgevoerd onder andere vergunningen). Wanneer de genotypering in eerste instantie (in combinatie met het aanbrengen van kenmerken om het dier te identificeren) is mislukt, en kennis over het genotype van het dier noodzakelijk is (voor het bepalen van die noodzaak wordt een beslisboom gehanteerd), dan wordt opnieuw weefsel afgenomen (oorweefsel, bloed, wangslim, haar met haarzakje,

oogvocht, rectaal swab) om een genotypering uit te voeren. Hierdoor ontstaat uitsluitel over het genotype van het dier, waardoor het al dan niet geselecteerd wordt voor fok of experiment. Er is daarom binnen deze aanvraag een directe relatie tussen het doel van deze projectaanvraag en het uiteindelijke doel. De aanvrager heeft duidelijk gemaakt dat het zelden voorkomt dat een hertypering noodzakelijk is, en dat de hertypering uiteindelijk leidt tot behoud van de foklijn of vermindering van het totaal aantal gefokte dieren omdat er geen nieuwe fok ingezet hoeft te worden om voldoende dieren met een bepaald genotype te verkrijgen. Naar de mening van de DEC is het doel van deze projectaanvraag daarom gerechtvaardigd binnen de context van de huidige fokpraktijk.

5. De belangrijkste belanghebbenden in deze projectaanvraag zijn de proefdieren en de onderzoekers die gebruik maken van de proefdieren. Daarnaast zou gesteld kunnen worden dat allen die direct of indirect profiteren van (de resultaten van) het onderzoek dat met deze dieren wordt gedaan, belanghebbenden zijn (bijvoorbeeld patiënten). De DEC vindt dit laatste echter triviaal in de context van dit project en heeft dit bij de ethische afweging buiten beschouwing gelaten.

Voor de proefdieren waarbij een extra weefselmonster wordt afgenomen, geldt dat hun welzijn en integriteit worden aangetast (zie C11 en C12). De dieren zullen beperkt worden in hun natuurlijke gedrag en gedurende de wefelselafname zullen de dieren stress ondervinden en pijn ondergaan. De dieren hebben er belang bij hiervan gevrijwaard te blijven. Daar staat tegenover dat hertypering kan voorkomen dat dieren ongebruikt worden afgevoerd, waarna er nieuwe dieren moeten worden gefokt. Het project draagt dus ook bij aan vermindering van het aantal proefdieren en het voorkomen van onnodig extra ongerief bij proefdieren.

Voor de onderzoekers geldt dat het in stand houden van foklijnen en het kunnen beschikken over voldoende genetisch gemodificeerde dieren van belang is voor het uitvoeren van betrouwbaar wetenschappelijk onderzoek.

Voor de wetenschappelijke gemeenschap is dit project derhalve van belang, omdat het uiteindelijk bijdraagt aan betrouwbaar onderzoek met genetisch gewijzigde dieren naar biologische processen die betrokken zijn bij het ontstaan van ziekten, veroudering, of (handhaven van een normaal) metabolisme/functioneren van een orgaan of weefsel. Deze kennis kan gebruikt worden voor basaal wetenschappelijk vervolgonderzoek of toegepast onderzoek naar de ontwikkeling van nieuwe behandelingen voor ziekten of aandoeningen.

6. Er is geen aanleiding voor de DEC om de bewering van de aanvrager dat er geen nadelige effecten voor het milieu te verwachten zijn, in twijfel te trekken.

Proefopzet en haalbaarheid

7. De kennis en kunde van de bij de hertypering betrokkenen zijn voldoende gewaarborgd. De aanvrager heeft zeer veel ervaring met de bedrijfsvoering voor het in stand houden van genetisch gemodificeerde fokkolonies. De commissie is daarom overtuigd van de kwaliteit van het werk van de aanvrager. De aanvrager beschikt over voldoende kennis en kunde, onder andere op grond van een artikel 9 kwalificatie, om te kunnen voldoen aan alle zorgvuldigheidseisen omtrent het verrichten van dierproeven.
8. De doelstelling van het project is realistisch en de voorgestelde handelingen met de dieren sluiten hier logisch bij aan (zie C1 en C4). Bovendien heeft deze groep veel ervaring in dit veld en met de voorgestelde dierproeven. De DEC is dan ook van mening dat het project goed is opgezet, en dat deze strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project.

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 richtlijn)
 - Zwerfdieren (10h)
 - Hergebruik (1e lid 2)
 - Locatie: buiten instelling vergunninghouder (10g)
 - Geen toepassing verdoving/pijnbestrijding (13)
 - Dodingsmethode niet volgens bijlage IV richtlijn (13c lid 3)
10. De huisvesting en verzorging van de dieren zijn conform de eisen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU.
11. Het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd als licht voor alle dieren. Het ongerief wordt hoofdzakelijk veroorzaakt door de afname van oorweefsel, bloedafname (indien noodzakelijk onder anesthesie), het uittrekken van een haar, het afnemen van wangslimvlies of een rectale swab. De inschatting van het ongerief volgt logisch uit de beschreven handeling en de frequentie (éénmaal).
12. De integriteit van dieren wordt aangetast door het instrumentele gebruik van de dieren dat inherent is aan het doen van dierproeven. Bij de dieren wordt een stukje weefsel of bloed afgenomen, hetgeen een evidente aantasting is van de (lichamelijke) integriteit van het dier.
13. De aanvrager verwacht dat zich geen omstandigheden zullen voordoen waarin het toepassen van een humaan eindpunt noodzakelijk is om onnodig lijden van een dier te voorkomen. De commissie is het, gezien de aard van de handelingen met de dieren en de leeftijd van de dieren, eens met deze inschatting.
- 3V's
14. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. Voor het in stand houden van een foklijn van genetisch gemodificeerde dieren of het verkrijgen van voldoende dieren voor experimenten zijn dieren met het juiste genotype noodzakelijk.
15. Het maximale aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat en is proportioneel ten opzichte van de looptijd. De aanvragers hanteren een goede strategie (beslisboom) om ervoor te zorgen dat er niet meer dieren dan strikt noodzakelijk geselecteerd worden voor een hertypering.
16. Het project is in overeenstemming met de vereiste van de verfijning van dierproeven. Er zijn geen verfijndere methoden beschikbaar voor het afnemen van weefselbiopten of bloedafnames. Indien er gedurende de looptijd van het project verfijndere methoden beschikbaar komen, dan zullen die, indien bruikbaar, geïmplementeerd worden in de bedrijfsvoering. De DEC is ervan overtuigd dat de beschreven proefopzet de meest verfijnde is en dat de dierproeven zo humaan mogelijk worden uitgevoerd.

17. Het betreft geen wettelijk vereist onderzoek.

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

18. Dieren van beide geslachten zullen in aanmerking kunnen komen voor hertypering.
19. De dieren worden niet gedood in het kader van het project. Indien de dieren niet het juiste genotype hebben, dan zijn de dieren overtollig. Wanneer het dier ook niet als surplus dier gebruikt kan worden, dan wordt het gedood.
20. De aanvrager heeft hergebruik of herplaatsing overwogen. In dit geval is dit niet mogelijk, omdat het dieren uit een fok van genetisch gewijzigde dieren betreft.

NTS

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

D. Ethische afweging

1. Rechtvaardigt het belang van het verzamelen van weefsel voor een hertypering van het genotype van een geselecteerd dier het lichte ongerief dat de dieren (643 muizen en 113 ratten) wordt aangedaan, en is aan alle zorgvuldigheidseisen (3V's) voldaan?
2. Er vindt een lichte aantasting van het welzijn en een aantasting van de integriteit van de proefdieren plaats. De doelstellingen kunnen niet zonder dieren behaald worden. De onderzoekers doen al het mogelijke om het lijden van de dieren en het aantal dieren te beperken (beschreven in C9 tot C20).
Voor onderzoekers is de hertypering van belang, omdat het noodzakelijk is voor het in stand houden van een voor het onderzoek essentiële foklijn van genetisch gewijzigde dieren, of omdat het nodig is voor het selecteren van voldoende dieren voor wetenschappelijke experimenten zonder dat fok van extra dieren noodzakelijk is. De DEC kent daar gewicht aan toe om de volgende redenen. Genetisch gewijzigde dieren zijn een belangrijk model voor fundamenteel biomedisch wetenschappelijk onderzoek naar werkingsmechanismen (fysiologisch of pathologisch). Wanneer het zeldzame genetische gemodificeerde foklijnen betreft, dan zijn de dieren niet verkrijgbaar bij een gespecialiseerd fokbedrijf, maar wordt de lijn in een lokale fokkolonie in stand gehouden. Hertypering is in incidentele gevallen noodzakelijk om de foklijn te behouden (of te starten wanneer de lijn wordt geïntroduceerd), of om voldoende dieren te kunnen selecteren voor onderzoeksdoeleinden. De commissie acht daarom het hertyperen in de beschreven gevallen van substantieel belang voor het desbetreffende onderzoek. Het leidt bovendien in veel gevallen tot vermindering van het aantal te fokken dieren.
3. De DEC is overtuigd van het belang van de doelstellingen: het verzamelen van weefsel voor een hertypering van het genotype van een geselecteerd dier. Het uiteindelijke doel is de instandhouding (of het opzetten) van een foklijn met een genetische modificatie, of het kunnen selecteren van voldoende dieren voor een wetenschappelijk experiment.
De DEC is van mening dat de belangen van de onderzoekers en het belang van vermindering van het aantal proefdieren voldoende zwaar wegen om het in beperkte mate schaden van de belangen van de proefdieren die worden gegenotypeerd te rechtvaardigen. De commissie is overtuigd van de kwaliteit van het werk van de aanvrager. De DEC is van mening dat het project

goed is opgezet, en dat de gekozen strategie en experimentele handelingen kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. 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 zij zal kunnen voorkomen dat mens, dier en het milieu onbedoelde negatieve effecten ondervinden als gevolg van de dierproeven.

De DEC is van oordeel dat het hier boven geschetste belang de onvermijdelijke nadelige gevolgen van dit onderzoek voor de dieren, in de vorm van angst, pijn of stress, rechtvaardigt. Aan de eis dat het belang van de experimenten op dient te wegen tegen het ongerief dat de dieren wordt berokkend, is voldaan.

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 of dilemma's geconstateerd – zowel binnen als buiten de context van het project - die de verantwoordelijkheid en competentie van de DEC overstijgen.

Van: info@zbo-ccd.nl

Verzonden: donderdag 9 juni 2022 15:08

Aan: Postbus instantie voor dierenwelzijn

CC: [REDACTED] Postbus DierExperimenten Commissie

Onderwerp: Aanhouden AVD10300202216028

Geachte [REDACTED]

Op 05-05-2022 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Genotypering door middel van een incidentele tweede weefselafname bij genetisch gemodificeerde proefdieren" met aanvraagnummer AVD10300202216028. 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

- Zou u de NTS titel kunnen simplificeren?

- In de NTS is aangegeven dat allen dieren zullen worden hergebruikt. Maar als na genotypering blijkt dat het dier niet kan worden ingezet voor het in stand houden van de fok of in een wetenschappelijk experiment, zal het dier worden afgevoerd. Dit betekent dat een deel van de dieren niet zal worden hergebruikt. Kunt u dit in de NTS inzichtelijk maken door een aanpassing in de tabel bij "redenen voor het geplande lot"?

- Voor een leek is het mogelijk niet helder dat de eerste weefselafname niet vergunningsplichtig is. Zou u dit ter verheldering op willen nemen in de NTS?

- In de NTS wordt de mogelijkheid tot het gebruik van alternatieve methoden niet genoemd, terwijl deze volgens de Bijlage dierproeven wel in overweging worden genomen. Kunt u dit in de NTS opnemen?

- Daarnaast staan er enkele typefouten in het document, wilt u de tekst nog een keer nalopen?

Onduidelijkheden

- In de NTS is alleen als doel aangevinkt: instandhouding van kolonies. In het projectvoorstel is ook "fundamenteel onderzoek" aangevinkt. Kunt u dit kloppend maken?

Zonder deze aanvullende informatie kan de beslissing nadelig voor u uitvallen omdat de gegevens onvolledig of onduidelijk zijn.

Opsturen binnen veertien dagen

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van dit bericht op. U kunt dit aanleveren via NetFTP.

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.

Mocht u vragen hebben, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

Met vriendelijke groet,

Namens de Centrale Commissie Dierproeven

[REDACTED]



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

Stichting Katholieke Universiteit Nijmegen

Postbus 9101

6500 HB NIJMEGEN



Centrale Commissie

Dierproeven

Postbus 93118

2509 AC Den Haag

centralecommissiedierproeven.nl

0800 789 0789

info@zbo-ccd.nl

Onze referentie

Aanvraagnummer

AVD10300202216028

Bijlagen

3

Datum 24 juni 2022

Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 5 mei 2022 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Genotypering door middel van een incidentele tweede weefselafname bij genetisch gemodificeerde proefdieren" met aanvraagnummer AVD10300202216028. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed. Uit artikel 10a, eerste lid van de Wet op de dierproeven (hierna: de wet) volgt daarom dat het is toegestaan om uw project uit te voeren binnen de gestelde vergunningsperiode. Deze vergunning wordt afgegeven voor de periode van 1 juli 2022 tot en met 30 juni 2027.

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

Procedure

Advies dierexperimentencommissie

Wij hebben advies gevraagd bij de dierexperimentencommissie RU DEC (hierna: DEC). Dit advies is ontvangen op 26 mei 2022. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, derde lid van de wet.

Nadere vragen aanvrager

Op 9 juni 2022 hebben wij u om aanvullingen gevraagd. U heeft tijdig antwoord gegeven. Het verzoek om aanvullingen had betrekking op het verduidelijken van enkele zaken in de NTS. Uw reactie is betrokken bij de behandeling van uw aanvraag.

Datum:

24 juni 2022

Aanvraagnummer:

AVD10300202216028

Overwegingen

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

Bezwaar

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

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

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, stuur een e-mail naar info@zbo-ccd.nl of neem telefonisch contact met ons op: 0800 789 0789.

Datum:

24 juni 2022

Aanvraagnummer:

AVD10300202216028

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: Stichting Katholieke Universiteit Nijmegen

Adres: Postbus 9101

Postcode en plaats: 6500 HB NIJMEGEN

Deelnemersnummer: 10300

deze projectvergunning voor het tijdvak 1 juli 2022 tot en met 30 juni 2027, voor het project "Genotypering door middel van een incidentele tweede weefselafname bij genetisch gemodificeerde proefdieren" met aanvraagnummer AVD10300202216028, na advies van dierexperimentencommissie RU DEC. De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is Hoofd CDL. Het besluit is gebaseerd op de volgende (aangepaste) stukken:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, zoals ontvangen op 5 mei 2022
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen op 26 mei 2022;
 - b Bijlagen dierproeven
 - 3.4.3.1 Hertyperen van dieren in fok, zoals ontvangen op 26 mei 2022;
 - c Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen op 20 juni 2022;
 - d Advies van dierexperimentencommissie, zoals ontvangen op 26 mei 2022
 - e De aanvullingen op uw aanvraag, zoals ontvangen op 20 juni 2022.

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ongerief
3.4.3.1 Hertyperen van dieren in fok			
	Muizen (<i>Mus musculus</i>)	643	100,0% Licht
	Ratten (<i>Rattus norvegicus</i>)	113	100,0% Licht

Geldende voorschriften

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

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



Aanvraagnummer:

AVD10300202216028

Weergave wet- en regelgeving

Dit project en wijzigingen

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

Verzorging

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

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

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

Pijnbestrijding en verdoving

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

Aanvraagnummer:
AVD10300202216028

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

Einde van een dierproef

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

De NTS van dit project staat gepubliceerd op de website van de EU:

<https://webgate.ec.europa.eu/envdataportal/web/resources/alures/submission/nts/list>

U kunt de NTS het makkelijkste vinden door op de Nederlandse titel te zoeken. De samenvattingen op deze website hebben een Europees volgnummer welke verschilt van het Nederlandse NTS-nummer. Voor meer informatie over de NTS en een lijst met zowel de Nederlandse als Europese volgnummers gaat u naar deze pagina op de website van de CCD:

<https://www.centralecommissiedierproeven.nl/onderwerpen/themas/niet-technische-samenvattingen>

The NTS of this project is published on the website of the EU and can be found here:

<https://webgate.ec.europa.eu/envdataportal/web/resources/alures/submission/nts/list>

The easiest way to find the NTS is to search on the Dutch title. The summaries on this website are indicated with their European serial number, which is different from the Dutch NTS number.

You can find more information about the NTS and a list with the Dutch NTS numbers and their corresponding European counterparts on the website of the CCD:

<https://www.centralecommissiedierproeven.nl/onderwerpen/themas/niet-technische-samenvattingen>