

Advies [REDACTED]

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer: *AVD 50100 2024 18508*
2. Titel van het project: *Fok van APOE*3-Leiden (E3L) en APOE*3-Leiden.CETP (E3L.CETP) muizen*
3. Titel van de NTS: *Fokken van genetisch gewijzigde muizen*
4. Type aanvraag:
 - ☒ nieuwe aanvraag projectvergunning
 - ☐ wijziging van vergunning met nummer
5. Contactgegevens DEC:
 - naam DEC: [REDACTED]
 - telefoonnummer contactpersoon: [REDACTED]
 - e-mailadres contactpersoon: [REDACTED]
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ontvangen door DEC: *22/11/24*
 - aanvraag compleet: ...
 - in vergadering besproken: *11/12/24*
 - anderszins behandeld: ...
 - termijnonderbreking(en) *van 20/12/24 tot 16/1/25*
 - besluit CCD tot verlenging adviestermijn met max. 15 werkdagen: *n.v.t.*
 - aanpassing aanvraag: *16/1/25*
 - advies aan CCD: *20/1/25*
7. Geef aan of de aanvraag is afgestemd met de IvD en deze de instemming heeft van de IvD. *De aanvraag is afgestemd met, en heeft instemming van de IvD.*
8. Eventueel horen van aanvrager: *N.v.t.*
 - Datum:
 - Plaats:
 - Aantal aanwezige DEC-leden:
 - Aanwezige (namens) aanvrager:
 - Gestelde vraag/vragen:
 - Verstrekt(e) antwoord(en):
 - Het horen van de aanvrager heeft *wel/niet* geleid tot aanpassing van de aanvraag
9. Correspondentie met de aanvrager
 - Datum: *20/12/24*
 - Gestelde vraag/vragen: *zie hieronder*
 - Datum antwoord: *16/1/25*
 - Verstrekt(e) antwoord(en): *zie hieronder*
 - De antwoorden hebben wel geleid tot aanpassing van de aanvraag

De door de DEC gestelde vragen en de gegeven antwoorden:

Projectvoorstel

1. In de projectbeschrijving geeft u aan dat de nakomelingen van de heterozygote E3L-fok geen ongerief ontwikkelen. U vraagt een vergunning aan omdat door menselijk handelen niet volledig uitgesloten kan worden dat homozygote dieren in utero kunnen overlijden als heterozygote E3L-dieren onderling gekruist worden. Kunt u een schatting geven van de grootte van dit risico en van het aantal dieren? Kunt u aangeven wat de leeftijd zou zijn van de foetussen wanneer deze in utero doodgaan en wat het ongerief zou zijn?

De vragen en opmerkingen zijn als volgt in het projectvoorstel beantwoord:

Op basis van de wijze waarop de fok wordt ingezet (d.w.z. heterozygote E3L uit interne TNO fok x WT uit externe commerciële fok; of heterozygote E3L x homozygote hCETP, beide uit interne TNO fok) is de kans op een heterozygote E3L kruising erg klein. Er is zo ver bekend nooit abusievelijk een heterozygote E3L kruising ingezet. Wel is het sporadisch voorgekomen dat een WT dier uit de interne TNO E3L fok gekruist is met WT dier uit de externe commerciële fok of gekruist met een hCETP dier. De nakomelingen hiervan zijn normaal levensvatbaar, maar hebben uiteraard niet het gewenste genotype.

en

In het verleden is wel een bewuste poging ondernomen om homozygote E3L dieren te fokken uit twee heterozygote E3L dieren. Uit deze kruising kwamen alleen WT en heterozygote E3L nakomelingen voort. Omdat de resulterende nesten een normale grootte hadden, is aangenomen dat mogelijke homozygotie *waarschijnlijk* al in een zeer vroeg stadium van de genese (i.e. bevruchting of innesteling) lethaal is. Hieruit volgend nemen wij aan dat er geen ongerief optreedt voor een mogelijke homozygote foetus.

2. Kunt u aangeven wat het fenotype zou zijn van de heterozygote E3L- en de E3L.CETP-nakomelingen en waarop u het eventuele ongerief dan baseert?

Deze vraag is als volgt in het projectvoorstel beantwoord:

Zowel heterozygote E3L als E3L.CETP nakomelingen zijn mild dyslipidemisch, zonder ontwikkeling van atherosclerose. Dit fenotype kan als subklinisch worden ingeschaald, d.w.z. zonder ongerief.

Deze vergunningaanvraag wordt gedaan naar aanleiding van het verschijnen van de herziene handreiking 'Het genereren, fokken, genotyperen, monitoren en houden van genetisch gewijzigde dieren' (gepubliceerd op 23 april 2024). Hierin wordt gesteld dat een projectvergunning vereist is voor de fok van lijnen waarvan het fenotype is 'vastgesteld' als er sprake is van 'Fokken door heterozygoten x heterozygoten of heterozygoten x wild-type te kruisen om het risico op de expressie van een pathologisch fenotype te verminderen of te elimineren'. Ten gevolge hiervan is een projectvergunning noodzakelijk voor een E3L en E3L.CETP fok, ook in de afwezigheid van een zichtbare mate van ongerief.

Bijlage 1

3. Kunt u de fokschema's per kruising beter uitleggen aan de DEC?

Het fokschema per kruising is nu als volgt uitgelegd, gebruikmakend van een kleurcodering:

E3L fok:

E3L/WT x WT/WT → E3L/WT en WT/WT

E3L.CETP fok:

E3L/WT x hCETP/hCETP → E3L/hCETP en WT/hCETP

4. In de tabel over de dieren geeft u geen onderbouwing van de leeftijd. “Voor de fok worden geen dieren ouder dan 9 maanden ingezet” is nog geen onderbouwing. Kunt u deze toevoegen?

Deze opmerking is als volgt in het projectvoorstel beantwoord:

Binnen TNO wordt als vuistregel aangehouden dat voor een fok geen dieren ouder dan 9 maanden worden gebruikt, omdat in onze ervaring vanaf die leeftijd er een toenemende kans bestaat dat er kleinere nestjes geboren worden dan bij jongere dieren. Bij het inzetten van een fok om dieren te genereren voor een studie, proberen we dan ook het aantal fokpaartjes te gebruiken wat ons op basis van de gemiddelde nestgrootte (ongeveer 8 dieren) het benodigde aantal dieren voor de proef oplevert. Afwijkingen van de nestgrootte willen we daarbij voorkomen om voldoende dieren te genereren zonder een onnodig overschot te creëren.

5. Hoeveel nakomelingen zouden er per kruising gebruikt worden voor experimenten? Hoeveel genetisch gemodificeerde dieren zijn er als fokpaartjes nodig en hoeveel wildtype dieren? Voor de E3L fok worden jaarlijks in de kernfok 40 E3L mannen en 80 wildtype vrouwen ingezet. De productiefok is ‘op aanvraag’. Gemiddeld over de laatste vijf jaar komt dit overeen met circa 50 E3L mannen en 100 wildtype vrouwen per jaar. Gecombineerd geeft dit dus voor E3L fok over de vijfjaarsperiode: 450 E3L mannen en 900 wildtype vrouwen benodigd voor de fok (totaal 1350).

Voor de E3L.CETP fok is er geen kernfok, hierin wordt alleen ‘op aanvraag’ gefokt. Hierbij wordt geprobeerd om zoveel mogelijk gebruik te maken van beide geslachten. Gemiddeld over de laatste 5 jaar kwam dit overeen met circa 50 CETP mannen met 100 E3L vrouwen en 50 CETP vrouwen met 25 E3L mannen die per jaar werden ingezet.

Over de vijfjaarsperiode zijn er dan 375 CT mannen en 750 E3L vrouwen nodig voor de fok (totaal 1125).

In de bijlage is het bovenstaande beknopt als volgt verwoord:

Voor de E3L en E3L.CETP fok genereren we per kruising 50% heterozygote E3L of E3L.CETP dieren en 50% WT of heterozygote hCETP dieren (n.b. homozygote E3L dieren zijn niet levensvatbaar). Dat betekent dat 50% van de fok gebruikt kan worden in experimenten.

6. Kunt u aangeven hoeveel dieren met een genotype naar experimenten gaan, hoeveel genetisch gemodificeerde dieren als foksurplus (niet gebruikt om verder mee te fokken) worden gedood en hoeveel er als wildtype foksurplus wordt gedood?

Van de 22000 aangevraagde dieren worden er:

- 2475 dieren gebruikt als fokpaar (zie vraag 5)
- 5500 dieren gaan naar experiment

Er zijn dan 14025 dieren surplus (waarvan ca. 25% wildtype en ca. 75% heterozygoot).

Bovenstaande is niet aan de tekst van de bijlage toegevoegd.

7. Waarom kiest u er niet voor om de wildtype fokdieren zonder ongerief te registreren?

In de registratietabel van de NVWA kun je niet kiezen voor een categorie zonder ongerief (zie hieronder een screenprint vanuit de categorieën in het Alures formulier). We moeten dan ook kiezen voor de categorie SV2, Mild [up to and including].

	[SV1] Non-recovery
	[SV2] Mild [up to and including]
	[SV3] Moderate
	[SV4] Severe

8. U schrijft over het ongerief: “(tot aan) licht”. Dit is vaag. Kunt u dit preciseren en uitsplitsen naar leeftijd en type muis, ook in het licht van bovenstaande vragen die raken aan het ongerief?

Zie ook onze uitleg bij vraag 7; dit is de definitie zoals die gehanteerd wordt in de NVWA registratie. De dieren zullen ten gevolge van een homozygote kruising zeer waarschijnlijk geen ongerief ondervinden. Omdat in de CCD aanvraag inderdaad deze terminologie niet wordt gebruikt hebben we bij vraag F de tekst nu aangepast als: “Los van het exacte aantal handelingen is het cumulatieve ongerief nooit nul, maar zal ook niet ernstiger zijn dan licht ongerief. Deze bewering geldt voor alle genotypes, en alle leeftijden”, waarbij ook de handelingen als het hanteren van de dieren zijn meegenomen.

NTS

9. De term “een fok” is jargon. Spreekt u liever van het fokken (in titel en trefwoorden).

We hebben dit als zodanig aangepast in de titel en trefwoorden.

10. Wilt u de hele NTS nog eens kritisch doorlezen? In zin 2 zit al een opvallende taalfout (van meervoud naar enkelvoud). In de laatste zin van blokje 1: bedoeld moet met een d. Er staan meer kleine fouten in de NTS in die de leesbaarheid in de weg zitten.

Dit is aangepast.

11. Bij Voorspelde schade: U spreekt van een oorknip. Dit fenomeen kan niet bekend verondersteld worden bij leken, noch de mate waarin een oorknip pijn doet.

We hebben oorknip vervangen door “een knipje in het oor” wat in onze ogen de aard van de handeling duidelijker omschrijft.

12. Bij Vermindering: kunt u hier iets meer vertellen over het aspect vermindering in de fokstrategie? Dit is wel zeer beknopt.

Dit punt is in de NTS nu als volgt beschreven:

Door de gebruikte fokstrategie worden er zo min mogelijk dieren gefokt. We fokken dieren om de muizenlijn in stand te houden, en gebruiken dan daaruit weer dieren om voldoende dieren voor een experiment bij elkaar te fokken. Omdat we uit ervaring weten hoeveel nakomelingen er per kruising zijn, kunnen we goed inschatten hoeveel paartjes van dieren we bij elkaar moeten zetten om voldoende dieren, maar geen overschot, te kunnen verkrijgen.

13. Bij Verfijning: hier gebruikt u plots heel specialistische termen als heterozygote, homozygote en wildtype. Kunt u deze termen vermijden?

Om het gebruik van bovengenoemde termen te vermijden, beschrijven we de dieren nu als dragers van één kopie of twee kopieën van de E3Leiden genvariant.

14. Bij Verfijning: De zin “Die mogelijk ongemak hebben” is vaag en eufemistisch. Kunt u wat u hier wilt zeggen duidelijker formuleren?

Deze zin hebben we naar aanleiding van bovenstaand commentaar uit de NTS verwijderd, aangezien onduidelijk is of homozygote dieren ook daadwerkelijk ongerief ervaren. Bovendien is het niet mogelijk gebleken om homozygote dieren te fokken, waardoor een heterozygote fok de enige mogelijkheid is. Daardoor is niet logisch om dat als een bewuste strategie voor verfijning aan te merken.

15. Bij Verfijning: “voor de fok worden geen dieren ouder dan 9 maanden ingezet” is een feit, geen toelichting. Kunt u hier ook uitleggen waarom?

Deze opmerking is in de NTS beantwoord als:

Voor het fokken worden geen dieren ouder dan 9 maanden gebruikt. Oudere dieren krijgen in onze ervaring kleinere nestjes. Als we niet te veel fokpaartjes willen inzetten en/of te veel nakomelingen willen hebben dan nodig is voor de proef, moeten we er van op aan kunnen dat we per kruising een voorspelbaar aantal nakomelingen kunnen verwachten.

16. Bij Verfijning: Waarom voert u het kruisen van homozygoten met wildtype dieren op als verfijning? Onderzoek is toch alleen mogelijk door te kruisen?

We zijn het eens met deze opmerking, en hebben daarom de betreffende zin verwijderd.

17. Bij Lot: U schrijft dat dieren worde “afgevoerd”. Dit ziet de DEC als verbloemend taalgebruik.

We hebben ‘afgevoerd’ vervangen door ‘gedood’.

18. Tabellen: U geeft aan dat alle dieren worden gedood en dat alle dieren mild ongerief ondergaan. Kunt u deze tabellen op grond van bovenstaande vragen en uw antwoorden aanpassen? Is het misschien logischer om ook te spreken van hergebruik, omdat dieren na het fokken immers voor iets anders (de experimenten waarvoor ze gefokt zijn) worden gebruikt?

We zijn het eens met deze opmerking van de DEC. Zoals aangegeven in de antwoorden zullen er naar verwachting 5500 dieren gebruikt worden in vervollexperimenten. Deze staan nu vermeld in het tabblad ‘*Fate of animals kept alive*’. De overige dieren (22000 – 5500 = 16500 dieren) staan nu vermeld bij ‘*Expected harms*’.

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

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

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Is het project vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet)? Indien van toepassing, licht toe waarom het project niet vergunningplichtig is en of daar

discussie over geweest is. *Het project is vergunningplichtig. Het gaat om dierproeven in de zin der wet.*

2. De aanvraag betreft een *nieuwe aanvraag*.
3. Is de DEC competent om hierover te adviseren? *De DEC is competent om hierover te adviseren.*
4. Geef aan of DEC-leden, met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid, zijn uitgesloten van de behandeling van de aanvraag en het opstellen van het advies. Indien van toepassing, licht toe waarom. *Er zijn geen DEC-leden uitgesloten van behandeling van de aanvraag. Wel is een selectie gemaakt uit het totale aantal leden op grond van de wettelijk en ethisch benodigde expertises voor een goede afweging. Deze werkwijze (een extra brede DEC met een selectie van leden per dossier) is afgestemd met de CCD.*

C. Beoordeling (inhoud)

1. *Beoordeel of de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft. De aanvraag is toetsbaar en heeft na de aanpassing voldoende samenhang. De aanvraag beschrijft het fokken van muizen waarbij door genetische modificatie er een kans bestaat op mild ongerief bij een deel van de dieren. De dieren met het gewenste genotype zijn nodig voor experimenten die beschreven zijn in twee al vergunde projecten waarover deze DEC ook de CCD heeft geadviseerd. Tijdens de beoordeling van die projecten was het fokken van genetisch gewijzigde dieren nog niet vergunningplichtig als het fenotype geen aanleiding gaf voor ongerief. Inmiddels is wel een projectvergunning vereist voor de fok van lijnen waarvan het fenotype is 'vastgesteld' als er sprake is van 'Fokken door heterozygoten x heterozygoten of heterozygoten x wild-type te kruisen om het risico op de expressie van een pathologisch fenotype te verminderen of te elimineren'. De DEC heeft vragen over de wijze van fokken, de aantallen dieren en het te verwachten ongerief gesteld ter verduidelijking, waarop heldere antwoorden zijn gegeven door de onderzoeker en de aanvraag op punten is aangepast.*
2. Signaleer of er mogelijk tegenstrijdige wetgeving is die het uitvoeren van de proef in de weg zou kunnen staan. Het gaat hier om wetgeving die gericht is op de gezondheid en welzijn van het dier of het voortbestaan van de soort (bijvoorbeeld Wet dieren en Wet Natuurbescherming). *Er is geen sprake van tegenstrijdige wetgeving.*
3. Beoordeel of de in de projectaanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) aansluit(en) bij de hoofddoelstelling. Nevendoelstellingen van beperkt belang hoeven niet te worden aangekruist in het projectvoorstel. *De categorie 'Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven' is correct aangekruist.*

Belangen en waarden

4. Benoem zowel het directe doel als het uiteindelijke doel en geef aan of er een directe en reële relatie is tussen beide doelstellingen. Beoordeel of het directe doel gerechtvaardigd is binnen de context van het onderzoeksveld. *Het directe doel is het fokken van muizen waarvan een deel dragers zijn van de menselijke APOE*3-Leiden-genvariant en het kruisen daarvan met de CETP-muis. Het indirecte doel is om deze nakomelingen te gebruiken voor het onderzoek van*

projecten die al vergund zijn (en die daar ook expliciet in worden vermeld).

5. Benoem de belanghebbenden in het project en beschrijf voor elk van de belanghebbenden welke morele waarden in het geding zijn of bevorderd worden. Wij geven hierbij een overzicht van de belangen in willekeurige volgorde, nog zonder prioritering of weging.

Morele waarden	Welzijn	Autonomie	Rechtvaardigheid
Belanghebbenden			
<i>Proefdieren (muizen)</i>	<i>Geen pijn Geen stress Gezondheid Geluk</i>	<i>Natuurlijk gedrag Bewegingsvrijheid</i>	<i>Intrinsieke waarde Integriteit Geen instrument zijn</i>
<i>Vergunninghouder</i>	<i>Economisch belang</i>	<i>Onderzoek doen</i>	<i>Concurrentiepositie</i>
<i>Klantbedrijven</i>	<i>Economisch belang</i>	<i>Onderzoek doen</i>	<i>Concurrentiepositie</i>
<i>Onderzoekers</i>	<i>Interessant werk</i>	<i>Onderzoek doen</i>	<i>Kans op succes</i>
<i>Samenleving</i>			<i>Mogelijkheid van onderzoek met nuttige resultaten</i>

6. Is er aanleiding voor de DEC om de in de aanvraag beschreven effecten op het milieu in twijfel te trekken?
Er worden geen effecten op het milieu beschreven en de DEC heeft geen reden dit in twijfel te trekken.

Proefopzet en haalbaarheid

7. Beoordeel of de kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven voldoende gewaarborgd zijn. Licht uw beoordeling toe.
De kennis en kunde is voldoende gewaarborgd. Het instituut heeft jarenlange ervaring met het fokken van muizen. Hun fokstrategie is gebaseerd op die van een grote Amerikaanse commerciële fokker. Er is veel fok-surplus bij deze strategie, maar daar staat tegenover dat er geen of minimaal ongerief zal zijn.
8. Beoordeel of het project goed is opgezet, de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters logisch en helder aansluiten bij de aangegeven doelstellingen en of de gekozen strategie en experimentele aanpak kan leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. Licht uw beoordeling toe.
Het project is goed opgezet, er is een heldere strategie voor het fokken van beide lijnen die pas worden gekruist als er nakomelingen voor experimenten nodig zijn. De leeftijd waarop dieren nog voor fok worden gebruikt is beperkt tot maximaal 9 maanden, waarmee wordt voorkomen dat er erg kleine nesten worden geboren. Ook dit is een veel toegepaste strategie bij veel commerciële fokkers en instellingen met een fokvergunning.

Welzijn dieren

9. Geef aan of er sprake is van één of meerdere bijzondere categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren. Beoordeel of de keuze hiervoor voldoende wetenschappelijk is onderbouwd en of de aanvrager voldoet aan de in de Wet op de Dierproeven (Wod) voor de desbetreffende categorie genoemde

beperkende voorwaarden. Licht uw beoordeling toe.
Er is geen sprake van een van onderstaande categorieën.

- ☐ 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. Geef aan of de dieren gehuisvest en verzorgd worden op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU. Indien niet aan deze minimale eisen kan worden voldaan, omdat het, om redenen van dierenwelzijn of diergezondheid of om wetenschappelijke redenen, noodzakelijk is hiervan af te wijken, beoordeel of dit in voldoende mate is onderbouwd. Licht uw beoordeling toe.
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.
11. Beoordeel of het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven voor elk dier realistisch is ingeschat en geclassificeerd. Licht uw beoordeling toe.
Het cumulatieve ongerief wordt conform de handreiking en de aanbevelingen van de NVWA ingeschat op maximaal 'mild'. Voor de wildtype dieren verwacht de DEC dat deze worden na-geregistreerd als 'niet van toepassing'. De dieren die gefokt worden voor de experimenten blijven in leven; het ongerief maakt dan onderdeel uit van de dierproef.
12. Het uitvoeren van dierproeven zal naast het ongerief vaak gepaard gaan met aantasting van de integriteit van het dier. Beschrijf op welke wijze er sprake is van aantasting van integriteit.
De integriteit van de proefdieren in aangetast in die zin dat zij als proefdieren worden gehouden en deels gebruikt voor het fokken van meer dieren. Daarnaast zijn heterozygote E3L- als E3L.CETP-nakomelingen mild dyslipidemisch, een fenotype dat bij de muis niet van nature voorkomt. Omdat deze dieren geen westers dieet krijgen zullen zij echter geen atherosclerose ontwikkelen. Homozygote E3L-nakomelingen zijn niet levensvatbaar. Volgens de onderzoekers zouden deze al in een zeer vroeg stadium van de dracht dood gaan. Wegens dat vroege tijdstip van overlijden zijn deze dieren niet meegenomen in de beoordeling van ongerief, dat pas ingaat vanaf 2/3 deel van de dracht. De DEC kan zich hierin vinden.
13. Beoordeel of de criteria voor humane eindpunten goed zijn gedefinieerd en of goed is ingeschat welk percentage dieren naar verwachting een humaan eindpunt zal bereiken. Licht uw beoordeling toe.
De humane eindpunten zijn niet expliciet beschreven omdat deze niet worden verwacht.
- 3V's
14. Beoordeel of de aanvrager voldoende aannemelijk heeft gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. Licht uw beoordeling toe.
De aanvrager geeft aan dat er geen alternatief is om de gewenste nakomelingen te verkrijgen en de DEC kan zich daarin vinden.
15. Beoordeel of het aantal te gebruiken dieren realistisch is ingeschat en of er een

heldere strategie is om ervoor te zorgen dat tijdens het project met zo min mogelijk dieren wordt gewerkt waarmee een betrouwbaar resultaat kan worden verkregen. Licht uw beoordeling toe.

Het aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat. Door de gebruikte fokstrategie worden er zo min mogelijk dieren gefokt, uitgaande van de strategie om ongerief zo veel mogelijk te beperken. Er is een basisfok ('kernfok') van waaruit dieren worden geselecteerd voor een 'productiefok', om zodoende voldoende dieren voor een experiment te fokken. Omdat onderzoekers uit ervaring weten hoeveel nakomelingen er per kruising zijn, kunnen ze goed inschatten hoeveel paartjes van dieren ingezet moeten worden om voldoende dieren te kunnen verkrijgen zonder een te groot overschot.

16. Beoordeel of het project in overeenstemming is met de vereiste van verfijning van dierproeven en het project zodanig is opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Licht uw beoordeling toe.

*De dierproeven zijn verfijnd door de keuze van het type kruising (wild type * heterozygote nakomeling) om het ongerief zo veel mogelijk te beperken. Deze keuze levert echter wel veel fok-surplus op. De DEC had graag gezien dat onderzoekers hadden aangegeven of zij weten wat er in het veld aan onderzoek wordt gedaan om dit fokoverschot te beperken.*

17. Beoordeel, indien het wettelijk vereist onderzoek betreft, of voldoende aannemelijk is gemaakt dat er geen duplicatie plaats zal vinden en of de aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie om tijdens de uitvoering van het project te voorkomen dat onnodige duplicatie plaatsvindt. Licht uw beoordeling toe.

Duplicatie is niet van toepassing.

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

18. Geef aan of dieren van beide geslachten in gelijke mate ingezet zullen worden. Indien alleen dieren van één geslacht gebruikt worden, beoordeel of de aanvrager dat in voldoende mate wetenschappelijk heeft onderbouwd.

Er worden dieren van beide geslachten gebruikt, voor de fok en wat betreft de nakomelingen voor de experimenten.

19. Geef aan of dieren gedood worden in kader van het project (tijdens of na afloop van de dierproef). Indien dieren gedood worden, geef aan of en waarom dit noodzakelijk is voor het behalen van de doelstellingen van het project. Indien dieren gedood worden, geef aan of er een voor de diersoort passende dodingsmethode gebruikt wordt die vermeld staat in bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU. Zo niet, beoordeel of dit in voldoende mate is onderbouwd. Licht uw beoordeling toe. Indien van toepassing, geef ook aan of er door de aanvrager ontheffing is aangevraagd.

De gewenste nakomelingen voor experimenten zullen daarvoor worden gebruikt. De ouderdieren of nakomelingen met een niet-buikbaar genotype zullen uiteindelijk worden gedood. De ouderdieren hebben dan niet meer een leeftijd waarop zij hergebruikt kunnen worden. Voor de dieren van een niet-buikbaar genotype is ook geen andere bestemming dan de dood.

20. Indien dieren worden gedood om niet-wetenschappelijke redenen, is herplaatsing of hergebruik overwogen? Licht toe waarom dit wel/niet mogelijk is.

De onderzoekers geven niet aan of een deel van de surplus-dieren gebruikt kan worden voor bijvoorbeeld het aanleren van bepaalde handelingen, waarvoor zij ook een vergunning hebben. De DEC weet wel dat zij surplus-dieren gebruiken voor trainingen. De gewenste nakomelingen worden (her)gebruikt in experimenten waarvoor zij al een vergunning hebben. Herplaatsing is niet overwogen. De DEC gaat ervan uit dat dit wettelijk gezien niet toegestaan is vanwege de kruisingen met genetisch gewijzigde dieren.

21. Is de niet-technische samenvatting een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd? *De NTS is een evenwichtige weergave van het project en is begrijpelijk geformuleerd. De DEC heeft de aanvrager geattendeerd op jargon, verschrijvingen en ongerechtigheden, waarna de NTS naar tevredenheid van de DEC is aangepast. (Vragen 9 t/m 18 van de DEC.)*

D. Ethische afweging

1. Benoem de centrale morele vraag.
De centrale morele vraag is weegt het directe doel, namelijk het fokken van muizen om een deel van de nakomelingen te gebruiken voor vergunde wetenschappelijke experimenten op tegen met een kans op maximaal mild ongerief ten gevolge van de genetische veranderingen in deze nakomelingen?
2. Weeg voor de verschillende belanghebbenden, zoals beschreven onder C5, de sociale en morele waarden waaraan tegemoetgekomen wordt of die juist in het geding zijn, ten opzichte van elkaar af. Om dit proces te vergemakkelijken, kunt u de belangrijkste belanghebbenden en de belangrijkste waarden die in het geding zijn waarderen. U kunt dit verwoorden in termen van gering, matig of veel/ernstig voordeel of nadeel. Geef aan waarom de DEC bevordering van waarden (baten) voor de ene belanghebbende prevaleert boven de aantasting van waarden (kosten) voor de andere belanghebbende.
De DEC kent aan de proefdieren een reëel belang toe om geen pijn en stress te ervaren. Aan het belang van de vergunninghouder en klantbedrijven kent de DEC nauwelijks waarde toe. Onderzoekers en de samenleving hebben een reëel belang omdat voor vergund onderzoek muizen nodig zijn die de beschreven genetische wijziging moeten hebben om een bepaald fenotype te kunnen laten zien. De DEC heeft voor deze beschreven proeven al een positief advies gegeven aan de CCD, zich toen ook bewust zijnde dat voor het fokken van de nakomelingen er een relatief groot fok-surplus zou zijn.
3. Beantwoord de centrale morele vraag. Maak voor het beantwoorden van deze vraag gebruik van bovenstaande afweging van morele waarden. Maak daarnaast gebruik van de volgende moreel relevante feiten: belang onderzoek (C4), kennis en kunde van betrokkenen (C7), haalbaarheid doelstellingen (C8), categorieën en herkomst dieren (C9), 3V's (C14-C18), ongerief (C10-13 en C19) en relevante wet en regelgeving (C2). Onderbouw hoe al deze elementen zijn meegewogen bij de beantwoording van de centrale morele vraag, zodanig dat het navolgbaar is zonder gedetailleerde kennis te hebben van het projectvoorstel.
De DEC is van mening dat het fokken van muizen met een bepaald genotype van reële waarde is, omdat het nodig is voor reeds vergund onderzoek. De onderzoekers hebben veel kennis van het fokken van muizen en gebruiken focusstrategieën die ook door commerciële fokkers en collega-instellingen worden gebruikt. Met deze fokstrategie is het aantal dieren dat nodig is haalbaar, en wordt geen tot maximaal mild ongerief verwacht. Daar staat wel een fors fok-surplus tegenover, waarvoor geen (of zeer beperkt) hergebruik mogelijk is. Enkele leden van de DEC weten dat er onderzoek wordt gedaan om (door aanvullende genetische wijziging) dit fok-surplus terug te dringen. De DEC had graag gezien dat onderzoekers dit onderzoek volgen en mogelijk in de toekomst ook opnemen. Nu is dit onderzoek nog in een prematuur stadium. De dieren worden gehuisvest zoals door de wet is vereist en er worden geen humane eindpunten verwacht omdat het ongerief beneden-drempelig tot maximaal mild zal zijn. Alles afwegende is de DEC van mening dat het directe doel, namelijk het fokken

van muizen om een deel van de nakomelingen te gebruiken voor vergunde wetenschappelijke experimenten, opweegt tegen de kans op maximaal mild ongerief ten gevolge van de genetische veranderingen in deze nakomelingen. Daarmee is deze aanvraag gerechtvaardigd.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

- ☒ De DEC adviseert de vergunning te verlenen.
- ☐ De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden
 - ☐ Op grond van het wettelijk vereiste dient de projectleider bij beëindiging van het project een beoordeling achteraf aan te leveren die is afgestemd met de IvD.
 - ☐ Voor de uitvoering van dit project is tevens ministeriële ontheffing vereist
 - ☐ Overige door de DEC aan de uitvoering verbonden voorwaarden, te weten...
- ☐ De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:
 - ☐ De vaststelling dat het project niet vergunningplichtig is om de volgende redenen:...
 - ☐ De volgende doorslaggevende ethische bezwaren:...
 - ☐ De volgende tekortkomingen in de aanvraag:...

2. Het uitgebrachte advies kan unaniem tot stand zijn gekomen dan wel gebaseerd zijn op een meerderheidsstandpunt in de DEC. Indien gebaseerd op een meerderheidsstandpunt, specificeer het minderheidsstandpunt op het niveau van verschillende belanghebbenden en de waarden die in het geding zijn. *Het advies is unaniem tot stand gekomen.*

3. Omschrijf de knelpunten/dilemma's die naar voren zijn gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies zowel binnen als buiten de context van het project.

De volgende knelpunten of dilemma's zijn naar voren gekomen:

Het fokken van genetisch gewijzigde dieren waarbij het ongerief zo laag mogelijk moet zijn door een uitgekiende fokstrategie brengt grote aantallen surplus-dieren met zich mee, waarvoor geen (of zeer beperkt) hergebruik mogelijk is. Enkele leden van de DEC weten dat er onderzoek wordt gedaan om (door aanvullende genetische wijziging) dit fok-surplus terug te dringen. De DEC had graag gezien dat onderzoekers dit onderzoek volgen en mogelijk in de toekomst ook opnemen. Nu is dit onderzoek echter nog in een prematuur stadium en heeft de DEC geaccepteerd dat zit nog niet door de vergunninghouder wordt toegepast.