



rijksuniversiteit
 groningen

Dierexperimenteel onderzoek
 Rijksuniversiteit Groningen

Jaarverslag 2008

Dierexperimenteel onderzoek
Rijksuniversiteit Groningen

Jaarverslag 2008

Foto omslag

Het interieur van nieuwe gebouw van de Centrale Dienst Proefdieren valt op door gedurfd kleurgebruik, draaiingen en scheve lijnen. Licht stroomt rijkelijk binnen via een koepel in het dak. De dierverslijven voldoen qua ontwerp en inrichting aan de hoogste eisen, waarbij ook rekening is gehouden met een verscherpte regelgeving in de toekomst. 'Architectuur voor het dier', kopte de universiteitskrant bij de officiële opening van het gebouw in februari 2009. Foto: Elmer Spaargaren.

Inhoudsopgave

Voorwoord

1. Inleiding
 - 1.1 Waarom dit jaarverslag
 - 1.2 Ethiek
 - 1.3 Organisatie
 - 1.4 Bronnen
2. Wet- en regelgeving
 - 2.1 Inleiding
 - 2.2 Codes of Practice
 - 2.3 De drie V's
3. Toetsing en controle
 - 3.1 Inleiding
 - 3.2 Dierexperimentencommissie (DEC)
 - 3.3 Proefdierdeskundigen
4. Onderzoek
 - 4.1 Dierproeven in het onderzoek
 - 4.2 Proefdieronderzoek Farmacie, UMCG en Biologie
 - 4.3 Soorten proefdieren
 - 4.3.1 Biomedisch onderzoek
 - 4.3.2 Biologisch onderzoek
 - 4.4 Proefdierfaciliteiten
 - 4.4.1 Centrale Dienst Proefdieren (CDP)
 - 4.4.2 Centrum voor Levenswetenschappen (CvL)
 - 4.5 Deskundigheid
 - 4.6 Openheid
 - 4.7 De drie V's
5. Onderwijs
 - 5.1 Dierproeven in het onderwijs
 - 5.2 Onderwijs over dierproeven
6. Voorbeelden van onderzoek

Voorwoord

Het Dierexperimenteel Jaarverslag poogt antwoord te geven op maatschappelijke vragen die leven rond de inzet van proefdieren voor wetenschappelijk onderzoek. Het beschrijft de procedures die aan de Rijksuniversiteit Groningen worden gevolgd bij de voorbereiding van dierproeven en de waarborgen waarmee de uitvoering van dierproeven is omgeven. Ook geeft het aan hoe in Groningen invulling wordt gegeven aan het streven naar vermindering van het ongerief dat de dieren ondervinden tijdens de proeven. Behalve over procedures en waarborgen gaat dit jaarverslag ook over de proeven zelf. Het laatste hoofdstuk geeft enkele voorbeelden van onderzoeksaanvragen waarover de Dierexperimentencommissie van de Rijksuniversiteit Groningen in 2008 advies uitbracht.

Bij het lezen van het verslag valt op dat het aantal gebruikte proefdieren de laatste jaren stijgt. Dat heeft twee oorzaken. De belangrijkste is de start enkele jaren geleden van een biologisch veldonderzoek waarbij bloed wordt afgenomen van grote aantallen, in de vrije natuur levende vogels. De tweede is de groeiende inzet op het gebied van biomedisch onderzoek.

De bouw van een nieuwe huisvesting van de Centrale Dienst Proefdieren, die in 2008 zijn voltooiing naderde, heeft er voor gezorgd dat in Groningen vooruitgang is geboekt op het punt van dierenwelzijn. In het nieuwe gebouw is de huisvesting van proefdieren geoptimaliseerd. Zowel wettelijke eisen aan huisvesting, als huidige kennis op het gebied van optimale dierhuisvesting zijn geïmplementeerd. In 2010 zal ook het Centrum voor Levenswetenschappen een nieuw gebouw betrekken waarin de belangen van dier en diervorzorger optimaal worden gediend.

Prof.dr. S. Poppema
Voorzitter College van Bestuur

1 Inleiding

1.1 Waarom dit jaarverslag

Met het Dierexperimenteel Jaarverslag 2008 komt de Rijksuniversiteit Groningen tegemoet aan de maatschappelijke behoefte aan meer openheid over de inzet van proefdieren in wetenschappelijk onderzoek. De universiteit onderschrijft de Code Openheid Dierproeven die de Koninklijke Nederlandse Akademie voor Wetenschappen (KNAW), de Vereniging van Universiteiten (VSNU) en de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) in het voorjaar van 2008 opstelden. Het uitbrengen van een jaarverslag over dierproeven is een onderdeel van de code.

1.2 Ethiek

Dierproeven zijn op dit moment noodzakelijk in fundamenteel en toegepast wetenschappelijk onderzoek. Deze constatering leidt tot een ethisch dilemma. Enerzijds moeten wetenschappelijk onderzoekers van de Rijksuniversiteit Groningen rekening houden met het belang van onderzoek, anderzijds met de belangen van dieren. De universiteit erkent de intrinsieke waarde van dieren. Bij een belangenconflict tussen mens en dier moet een ethisch verantwoorde afweging worden gemaakt. Daarom toetst een Dierexperimentencommissie van de universiteit alle aanvragen voor dierproeven. Speciaal opgeleide toezicht-houders (de proefdierdeskundigen) controleren het verloop van het onderzoek met proefdieren.

1.3 Organisatie

In Groningen valt zowel het dierexperimenteel onderzoek van de universiteit (RUG) als dat van het universitair medische centrum (UMCG) onder één vergunninghouder: het College van Bestuur. Biomedisch onderzoek wordt aan de Rijksuniversiteit Groningen verricht in een speciaal onderzoeksgebouw van de Centrale Dienst Proefdieren, een facilitair instituut van de Faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen en de Faculteit Medische Wetenschappen dat gevestigd is op het terrein van het Universitair Medisch Centrum Groningen. Biomedisch en biologisch onderzoek vinden plaats in het Centrum voor Levenswetenschappen in Haren. Daarnaast wordt dierecologisch onderzoek in het vrije veld verricht. Op al deze locaties vindt regelmatig toezicht plaats door de proefdierdeskundigen.

1.4 Bronnen

Dit Dierexperimenteel Jaarverslag 2008 is samengesteld uit het jaarverslag van de Centrale Dienst Proefdieren (2008), het jaarverslag van de proefdierdeskundigen (de toezichthouders) (2008), het jaarverslag van de Dierexperimentencommissie van de RUG (2008) en gegevens van de faculteiten Wiskunde en Natuurwetenschappen en Medische Wetenschappen (2009).

Afkortingen

RUG	Rijksuniversiteit Groningen
UMCG	Universitair Medisch Centrum Groningen
CDP	Centrale Dienst Proefdieren
CvL	Centrum voor Levenswetenschappen
DEC	Dierexperimentencommissie

Termen

In vivo: (Latijn, in het leven) is een term voor biologische technieken die in het complete levende lichaam van een dier of organisme worden uitgevoerd.

In vitro: In vitro (Latijn, in glas) is een term voor biologische technieken die buiten het lichaam van een dier of organisme worden uitgevoerd.

Meer informatie

Ook de website van de RUG biedt informatie over dierproeven: www.rug.nl/fwn/faculteit/bestuur/dierenExperiment/dec/index

2 Wet- en regelgeving

2.1 Inleiding

Veel proefdieronderzoek in Nederland wordt gedaan aan universiteiten. Lange tijd hadden onderzoeksgroepen op de eigen afdeling een proefdiervoorziening. In Groningen besloot de Faculteit Geneeskunde in 1970 een Centraal Dierenlaboratorium te bouwen. Hier deed met name de afdeling Chirurgie experimenteel medisch onderzoek. Tegelijkertijd ontwikkelde het Biologisch Centrum van de universiteit onderzoek naar het gedrag van dieren, waarmee later een wereldwijde reputatie werd verworven.

Een groeiende maatschappelijke discussie over de uitvoering van dierproeven leidde in 1977 tot de Wet op de dierproeven (gewijzigd in 1996, 2003 en 2004). Deze wet bepaalt ondermeer dat alleen dierproeven mogen worden uitgevoerd die van een positief advies zijn voorzien door een Dierexperimentencommissie en dat alleen daartoe gekwalificeerde personen dierproeven mogen uitvoeren. Vanuit de wet zijn gedetailleerde richtlijnen opgesteld voor bijvoorbeeld de huisvestingscondities van de proefdieren en voor controle op naleving van de wet. De Voedsel en Waren Autoriteit (VWA) houdt toezicht op de naleving van de Wet op de dierproeven.

2.2 Codes of Practice

Aan de hand van de Wet op de dierproeven zijn bovendien drie Codes of Practice (richtlijnen voor de praktijk) geformuleerd: Dierproeven in kankeronderzoek (1999); Immuniseren van proefdieren (2000); Welzijnsbewaking van proefdieren (2001). Hierin staan extra richtlijnen beschreven waaraan dierexperimenteel onderzoek moet voldoen. De Dierexperimentcommissie van de Rijksuniversiteit Groningen hanteert deze codes bij het beoordelen van aanvragen voor onderzoeksprojecten.

2.3 Drie V's

Zowel de Wet op de dierproeven als de Codes of Practice pleiten voor de zogenoemde drie V's: vervanging; vermindering; verfijning. Deze termen (oorspronkelijk: replacement, reduction, refinement) werden voor het eerst beschreven door de Engelse onderzoekers Russell en Burch. De Rijksuniversiteit Groningen probeert de drie V's bij ieder onderzoek toe te passen. In het handboek *Proefdierkunde: Proefdieren, dierproeven, alternatieven en ethiek* (red.: Van Zutphen et al, 2009 Elsevier) worden de drie v's als volgt omschreven:

Onder *vervanging* wordt verstaan het vervangen van een dierproef door een onderzoeksmethode die eveneens tot het beoogde resultaat leidt, maar waarvoor geen levende dieren nodig zijn.

Vermindering van het benodigde aantal dieren per experiment kan o.a. worden verkregen door het kiezen van een geschikte profopzet en door standaardisatie van proefdierpopulaties en van experimentele procedures. Met name door standaardisatie kan de variatie van de resultaten afnemen. Het aantal dieren dat nodig is om een zekere hoeveelheid informatie te verkrijgen, neemt hierdoor af.

Onder *verfijning* wordt verstaan het streven naar een vermindering van ongerief, b.v. door een uitbreiding van de kennis van de biologische eigenschappen van het dier en het 'vertalen' van deze kenmerken naar een voor de betreffende diersoort optimale huisvesting, voeding en verzorging. (...) Een adequaat milieu en goede verzorging werken bevorderend voor het welzijn van het dier, en voorkomt het ontstaan van ziekten en gedragsafwijkingen.

Verfijning speelt ook een rol bij de uitvoering van dierproeven, b.v. door verbetering van experimentele technieken of methoden van anesthesie. Hier mee wordt een bijdrage geleverd niet alleen aan het welzijn van de proefdieren, maar ook aan de kwaliteit van het experiment.

3 Toetsing en Controle

3.1 Inleiding

Aanvragen voor proefdieronderzoek worden vooraf getoetst aan wet- en regelgeving en in ethische overweging genomen door de Dierexperimentencommissie van de universiteit. Wanneer een aanvraag wordt goedgekeurd, gebeurt dit vaak onder bepaalde voorwaarden of na herziening van de onderzoeksopzet. Twee proefdierdeskundigen houden toezicht op het dierenwelzijn, controleren het naleven van wet- en regelgeving en de naleving van eventuele voorwaarden gesteld door de Dierexperimentencommissie.

3.2 Dierexperimentencommissie (DEC)

De Dierexperimentencommissie beoordeelt proefdieronderzoek voor de Rijksuniversiteit Groningen (RUG) en het Universitair Medische Centrum Groningen (UMCG) en ook voor een aantal ondernemingen die in de regio zijn gevestigd. De DEC bestaat uit twaalf leden, benoemd door het College van Bestuur, die maandelijks in een voltallige vergadering bijeen komen. De voorzitter, vicevoorzitter en twee andere leden zijn niet in dienst van de RUG. Naast deze vier leden zijn nog twee andere leden die wel in dienst zijn van de RUG, maar niet direct betrokken bij het doen van dierproeven. Van deze twee is er één deskundig op het gebied van alternatieven en één op het gebied van ethische toetsing. Deze samenstelling van de DEC voldoet aan de Wet op de dierproeven.

Aanvraagprogramma

In september 2007 is het aanvraagprogramma opgesplitst in basisaanvragen en deelprojecten. Onderzoek wordt sindsdien voor beoordeling ingediend als een basisproject met deelprojecten. De commissie beoordeelt de ethische aanvaardbaarheid van het onderzoek dat beschreven is in de basisaanvraag. Daarna beoordeelt de DEC deelprojecten, waarin onderzoek dat past binnen zo'n basisproject wordt uitgevoerd. Hier komen ook meer praktische aspecten die samenhangen met de uitvoering aan de orde. Ook aanvragen voor wijzigingen in de uitvoering van het project en verlenging van de onderzoekstijd worden door de DEC beoordeeld.

Toetsing tijdens onderzoek

Hoewel de DEC de opzet van dierproeven moet toetsen voordat deze worden uitgevoerd, heeft de commissie ook bemoeienis met een deel van de uitvoering van het onderzoek. De DEC beoordeelt in hoeverre de operaties, zoals beschreven in het onderzoeksvoorstel, realiseerbaar zijn en in hoeverre het mogelijk is om de vraagstelling van het onderzoek te beantwoorden.

Soms is een ingreep onbekend of zijn bij een eerdere uitvoering problemen naar voren gekomen. In deze gevallen stelt de DEC eisen aan de uitvoerders, verlangt zij een gedegen voorbereiding en eventueel oriëntatie in onderzoekscentra die ervaring hebben op het terrein. De uitvoering wordt dan beperkt tot een stapsgewijze opzet met tussenevaluaties. De proefdierdeskundigen spelen hierbij een begeleidende en toezichhoudende rol.

Bij twijfel over de geschiktheid van de gekozen proefopzet voor het beantwoorden van de vraagstelling gaat de DEC uit van de expertise van de onderzoeker. De onderzoeker moet de commissie kunnen overtuigen van de juistheid van de gekozen proefopzet. Soms zal de DEC hierover, in overleg met de onderzoeker, een externe deskundige willen raadplegen. Als onzekerheden niet zijn uit te sluiten (niet ongewoon voor wetenschappelijk onderzoek) zal de DEC vaak beslissen voor een toewijzing onder beperkende voorwaarden.

Toename aantal behandelde aanvragen

tabel 1: Aantal behandelde aanvragen van 2001 tot en met 2007

categorie aanvraag	aantal aanvragen				
	2001	2003	2005	2006	2007
projecten (incl. deel-)	206	258	296	335	427
wijzigingen	76	63	148	167	243
verlengingen	108	110	118	146	139
reacties	ng	ng	ng	ng	224
totaal	390	431	562	648	1091

ng = niet geregistreerd in voorgaande jaren

tabel 2: Aantal behandelde aanvragen in 2008

categorie aanvraag	aantal aanvragen 2008
basisprojecten	170
deelprojecten	337
wijzigingen	280
verlengingen	144
reacties	275
totaal	1206

Naast de 1206 aanvragen in 2008 werden 47 aanvragen voor kennisgeving aangenomen. Dit waren voornamelijk mededelingen van beëindiging van projecten. Voor de overige vergunninghouders (niet RUG of UMCG) werden negen basisprojecten beoordeeld, met elf deelprojecten.

Ten opzichte van 2007 is het aantal door de DEC behandelde aanvragen in 2008 toegenomen. Ook in de voorafgaande jaren was er sprake van een continue stijging. Deze groei is te verklaren uit de grotere inzet van de RUG op het gebied van biologisch en biomedisch onderzoek vanaf 2001.

De toename in 2008 komt bovendien voort uit de nieuwe systematiek die in september 2007 is geïntroduceerd voor het DEC-aanvraagprogramma. In deze systematiek wordt de hoofdlijn van een onderzoek beschreven in een basisproject en de uitvoering vervolgens uitgewerkt in deelprojecten. Voor al deze deelprojecten moeten onderzoekers nu apart goedkeuring vragen. Dit leidt vanzelfsprekend tot een toename van het totale aantal aanvragen.

Besluiten over behandelde basisaanvragen

In 2008 werden 170 aanvragen voor basisprojecten ingediend. Negen aanvragen werden teruggestuurd, omdat de beschrijving te onduidelijk of te onvolledig werd gevonden. Op twee na werden hiervoor later verbeterde versies ingediend. Het totaal aantal behandelde aanvragen was dus 168.

Bij de eerste beoordeling werd een positief advies afgegeven voor 123 basisprojecten. Wel werd over 30 daarvan nog aanvullende informatie gevraagd om definitieve besluitvorming mogelijk te maken. Aan de uitvoering van 17 projecten werden voorwaarden verbonden.

Over 45 projecten gaf de DEC niet direct een oordeel, maar werden vragen gesteld aan de aanvrager. Over 38 van deze projecten werd in tweede instantie positief geadviseerd. Over zes projecten werden geen antwoorden ontvangen.

Voor één basisproject met deelproject werd door de DEC een negatief advies afgegeven. De commissie twijfelde of de doelstelling van het onderzoek realiseerbaar zou zijn. Het verzoek van de DEC om zich hierover door externe deskundigen te mogen laten voorlichten werd door de onderzoeker niet toegestaan.

Besluiten over deelprojecten, wijzigingen en verlengingen

Bij de deelprojecten werden vaker dan bij de basisprojecten vragen gesteld voordat een besluit werd genomen (33 procent tegen 25 procent). Ook werden enkele aanvragen niet behandeld omdat de beschrijving volgens de commissie onvoldoende duidelijk was.

Over twaalf aanvragen gaf de DEC geen positief advies. Hiervan wachten zeven nog op een GGO-vergunning (voor het werken met genetisch gemodificeerde organismen). Eén deelproject is door de aanvrager teruggetrokken nadat de DEC vragen over de uitvoering van de proeven had gesteld. Twee deelprojecten bij eenzelfde basisproject werden door de onderzoeker ingetrokken omdat uit een pilotstudie bleek dat de proeven in de bedoelde opzet niet uitvoerbaar waren. Eén wijzigingsaanvraag werd door de DEC afgewezen omdat de kans op ongerief voor de dieren toenam, zonder dat daar goede gronden voor waren. Eén verzoek voor verlenging werd door de DEC niet ingewilligd omdat de oorspronkelijke aanvraag zo oud was dat een actualisering van de vraagstelling nodig werd gevonden.

3.3 Proefdierdeskundigen

De RUG heeft twee proefdierdeskundigen in dienst die toezicht houden op het welzijn van proefdieren. De proefdierdeskundigen controleren de verschillende locaties waar proefdieren zijn gehuisvest. Daarnaast registreren zij het aantal dierproeven dat wordt uitgevoerd en het aantal proefdieren dat daarbij wordt ingezet en gefokt. Zij adviseren de DEC, verzorgen proefdierkundig onderwijs en onderhouden contacten met de vergunninghouder en onderzoekers. Ook overleggen zij met collega-proefdierdeskundigen in binnen- en buitenland.

In 2008 bezochten de deskundigen vele malen de verschillende proefdierlocaties en controleerden zij deze aan de hand van een standaardformulier. Er vonden zowel aangekondigde, als onaangekondigde bezoeken plaats. Alle aspecten die betrekking hebben op het dierenwelzijn en op de Wet op de dierproeven, bijvoorbeeld huisvestingseisen, diergezondheid en bevoegdheden van medewerkers werden systematisch beoordeeld.

De belangrijkste conclusie uit de bezoeken aan de proefdierlocaties is dat een groot aantal dierproeven werd uitgevoerd volgens de beschrijving in de DEC-aanvraag. Het ongerief dat de dieren hierbij ondergingen, paste bij de inschatting die de onderzoeker vooraf had aangegeven.

Tabel 3. Aantal dierproeven binnen RUG/UMCG 2002-2008 (inclusief proeven met transgene dieren)

Diersoort	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Muizen	6666	6013	6896	8857	9836	10317	11632
Ratten	7934	8090	8170	8687	8161	7084	6003
Hamsters	161	99	63	29	20	28	104
Cavia's	251	290	246	346	259	236	191
Andere knaagdieren	318	205	98	48		73	1367
Konijnen	12	28	1	13	108	19	23
Katten	18	53	14	13	11	6	3
Varkens	51	31	70	7	14	24	28
Geiten			6		6		
Schapen	1			1	2		
Andere zoogdieren	10						
Kippen	193				221	155	355
Kwartels							
Andere vogels	2949	3382	4289	5007	5787	7740	10897
Amfibieën	10	21	18	20	30	21	20
Vissen	185	315	547	805	343	495	352
Totaal	18759	18527	20418	23833	24798	26198	30975

Tabel 4. Aantal dierproeven met transgene dieren binnen de RUG 2002-2008

Diersoort	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Muizen	526	504	644	838	1037	1144	1568
Ratten	58	88	28	128	83	23	129
Totaal	584	592	672	966	1120	1167	1697

4 Onderzoek

4.1 Dierproeven in het onderzoek

Dierexperimenteel onderzoek bij de RUG wordt aangevraagd en deels uitgevoerd door onderzoekers van de Faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen en de Faculteit Medische Wetenschappen (UMCG). Beide faculteiten hebben de missie hoogstaand wetenschappelijk onderzoek uit te voeren. Om de kwaliteit van het dierexperimenteel onderzoek op een hoog niveau te houden zijn voorzieningen op hoog niveau van belang. Daarom zijn duidelijke keuzes gemaakt over de omvang en de plaats van de proefdiervoorzieningen.

Om proefdieronderzoek op een professionele wijze uit te voeren, met inachtneming van een optimaal beleid ten aanzien van het welzijn van proefdieren, is in april 2009 een nieuw gebouw door de CDP in gebruik genomen: een uitstekend geoutilleerde faciliteit waarbij bij de bouw en inrichting ook rekening is gehouden met mogelijk verder aangescherpte regelgeving in de toekomst. Ook het Centrum voor Levenswetenschappen betreft volgens planning in 2010 een nieuw gebouw met moderne faciliteiten op het Zernike-terrein in de stad Groningen.

4.2 Proefdieronderzoek UMCG, Farmacie en Biologie

Wetenschappers van het UMCG en de Faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen vergaren kennis over het menselijk lichaam, ziekten en behandelmethoden. Deze kennisvergaring vindt plaats door middel van wetenschappelijk onderzoek.

Waar mogelijk wordt daarbij gebruik gemaakt van celkweken, bacteriën of andere modelsystemen, maar vaak is het nodig om nieuwe theorieën, behandelmethoden en geneesmiddelen op andere manieren te testen. Naast onderzoek op patiënten, gezonde vrijwilligers, patiëntmateriaal en patiëntendossiers worden daarvoor ook dierproeven gedaan. Nieuwe geneesmiddelen moeten volgens de wet eerst worden getest op dieren voordat deze aan patiënten mogen worden voorgeschreven.

Het UMCG en de afdelingen Biologie en Farmacie van de Faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen verrichten onderzoek met proefdieren om biomedisch relevante problemen op te lossen. Vergaarde kennis over lichaam en ziekteproces wordt ingezet om behandelingen voor mensen te ontwikkelen of te verbeteren.

Daarnaast wordt binnen de afdeling Biologie onderzoek verricht dat gericht is op het vergaren van kennis over het gedrag van dieren. Dit onderzoek heeft een ander karakter dan biomedisch onderzoek. Het onderzoek gebeurt op neurologisch, fysiologisch, moleculair en ecologisch gebied en is vrijwel uitsluitend fundamenteel van aard.

4.3 Soorten proefdieren

4.3.1 Biomedisch onderzoek

De diersoorten die het meest worden ingezet voor biomedische proeven zijn muizen en ratten. Deze knaagdieren zijn voor dit soort onderzoek geschikt omdat ze veel (genetische) overeenkomsten hebben met de mens. Bovendien vindt veel onderzoek tegenwoordig plaats op genetisch gemodificeerde muizen (en in mindere mate ratten) waarbij het DNA van deze dieren is veranderd. Door verandering van het DNA kan een ziekte of een fysiologisch proces worden geïnduceerd of juist voorkomen. Soms is het noodzakelijk om onderzoek te doen met andere dieren, zoals varkens, schapen of geiten. Een terughoudende opstelling is er met betrekking tot onderzoek met honden en apen. De dierverblijven en onderzoeksruimten van de RUG zijn niet ingericht op de huisvesting van apen en honden, maar wanneer dat nodig is, wordt gebruik gemaakt van voorzieningen van andere instituten. Het komt ook voor dat onderzoekers van andere UMC's of universiteiten gebruik maken van de faciliteiten van de RUG. Het nieuwe huisvesting die de CDP in 2009 in gebruik heeft genomen, is ook niet ingericht voor onderzoek met katten.

Diersoorten die in 2008 voor experimenten in het CDP zijn ingezet door onderzoekers van het UMCG en Farmacie zijn: muizen, ratten, hamsters, cavia's, konijnen, katten, varkens en kikkers.

Ongeveer de helft van de dieren die worden gebruikt, zijn aangekocht bij gespecialiseerde fokbedrijven, de andere helft wordt in de CDP gefokt. De overgrote meerderheid van de proefdieren wordt na afloop van de proef geëuthanaseerd. Dit gebeurt meestal door middel van een overdosis anestheticum. Euthanasie is nodig om te kunnen beschikken over weefsels of organen waarmee het resultaat van de proef kan worden bepalen.

4.3.2 Biologisch onderzoek

Bij biologisch onderzoek worden binnen de RUG meer soorten dieren ingezet dan bij biomedisch onderzoek. Het gaat niet alleen om gefokte dieren, maar ook om wilde dieren die in gevangenschap leven en om dieren in de vrije natuur. Daarnaast wordt ook onderzoek gedaan in weefsel en celkweek.

De aard van het biologisch gedragsonderzoek stelt bijzondere eisen aan het houden van dieren. Vogels moeten ruimte hebben om te vliegen, vissen moeten kunnen zwemmen. Territoriumgedrag kan niet worden onderzocht in een kleine kooi. Onderzoek aan de biologische klok vereist nauwkeurig gecontroleerde periodes van huisvesting in licht of duisternis.

Om diergedrag te kunnen vergelijken wordt gewerkt met verschillende soorten dieren. Veel onderzoek is niet-invasief, dat wil zeggen dat er geen operatieve ingrepen in of aan het dier nodig zijn. Sommige studies vergen echter wel langdurige invasieve ingrepen (zoals intraveneuze canulatie, waarbij bloedparameters in relatie tot gedrag wekenlang worden geregistreerd).

De diersoorten die door biologen in 2008 voor experimenten zijn ingezet, zijn: kleine zoogdieren (rat, muis, woelmuis, hamster, grondeekhoorn, konijn), vogels (kip, zebra-vink, koolmees, bonte vliegenvanger, spreeuw, grauwe kiekendief, meeuw, steltloper, grutto, gans, eend), vissen (zowel zout- als zoetwater vissen), insecten en (zee-)bodemorganismen. Overigens vallen van deze dieren alleen de gewervelde soorten onder de Wet op de dierproeven.

Juist omdat veel biologisch onderzoek niet-invasief is, blijven na afloop van de experimenten vaak gezonde dieren over. Soms worden deze dieren opnieuw ingezet voor onderzoek. In andere gevallen worden deze dieren geëuthanaseerd. Om zo min mogelijk dieren te hoeven doden, worden sommige gezonde dieren na afloop van het onderzoek weggegeven aan geïnteresseerden. Dit geldt alleen voor niet-zoogdieren die niet genetisch zijn gemanipuleerd en die geen invasieve experimenten hebben ondergaan.

Voorwaarden zijn dat de dieren niet door de afnemer gedood worden voor consumptie en er geen financieel gewin is voor de onderzoekers.

4.4 Proefdierfaciliteiten

De RUG beschikt over twee locaties met proefdierfaciliteiten. Het biomedische onderzoek vindt plaats in het laboratorium van de Centrale Dienst Proefdieren (CDP) op het terrein van het UMCG. Biologisch en biomedisch onderzoek gebeurt in het Centrum voor Levenswetenschappen (CvL), dat nu nog in Haren zit, maar binnenkort verhuist naar nieuwbouw op het Zernike-complex in de gemeente Groningen. Daarnaast wordt dierecologisch onderzoek in het vrije veld verricht.

4.4.1 Centrale Dienst Proefdieren (CDP)

Alle proefdieren die worden ingezet door het UMCG en door de afdeling Farmacie worden verzorgd door de Centrale Dienst Proefdieren, een facilitaire dienst van de RUG. In het onderzoekslaboratorium van deze dienst vinden ook de dierexperimenten plaats en worden proefdieren gefokt. Zowel de verzorging als het onderzoek gebeurt door speciaal opgeleid personeel.

Huisvesting van proefdieren vindt in het CDP laboratorium plaats op verschillende niveaus:

- > Conventioneel: De dieren worden gehuisvest in open kooien die staan in optimaal geventileerde ruimten.
- > SPF (Specific Pathogen Free): In deze unit kunnen dieren op een 'microbiologisch schone' wijze worden gehuisvest. De foklijnen (voornamelijk muizen) zijn hier ook ondergebracht.
- > IVC (Individual Ventilated Cages): In sommige gevallen is het nodig om dieren in een beschermde omgeving te plaatsen waarin de kans op besmetting minimaal is. Dit is bijvoorbeeld het geval na bestraling van een proefdier. Het afweersysteem functioneert dan niet meer goed en daarom is het nodig om het dier een tijdlang te beschermen.
- > Isolatoren: Dieren in isolatoren zijn volledig geïsoleerd van de omgeving. Bijvoorbeeld worden hier proefdieren ondergebracht waarvan de darmflora ontbreekt.
- > Quarantaine unit: Huisvesting in een quarantaine unit is nodig als een proefdier een afwijkende microbiologische status heeft en andere dieren binnen de CDP zou kunnen besmetten.
- > ML2-unit: Huisvesting van dieren in infectie-experimenten vindt plaats achter een ML2-barrière (veiligheidsschaal voor Micro-organismen Laboratoria).
- > ML3-unit: Huisvesting van dieren in infectie-experimenten, waarbij humane pathogenen worden gebruikt, vindt plaats achter een ML3-barrière.
- > Isotopen-unit: In deze unit worden proefdieren gehuisvest die zijn ingespoten met een radioactieve vloeistof.

4.4.2 Centrum voor Levenswetenschappen (CvL)

Veel aspecten van het biologisch onderzoek gaan niet samen met een sterk gestandaardiseerde omgang met proefdieren. Een belangrijk deel van het biologisch onderzoek betreft de relatie tussen gedrag, fysiologie en immuunsysteem. Vandaar dat in het CvL onder conventionele omstandigheden wordt gewerkt.

De dierenfaciliteiten in het CvL zijn afgestemd op de uiteenlopende eisen die de verschillende soorten stellen. De verzorging wordt voortdurend verder geprofessionaliseerd en de kwaliteit ervan wordt regelmatig gecontroleerd. De dieren van het CvL leven zowel in buitenruimten (grasland, omheinde zoogdierruimtes, vliegekooien, volièeres) als in binnenruimten (experimenteerruimten, aquaria, fok- en kweekruimten, klimaatkamers).

In een afgesloten gedeelte van het CvL worden transgene muizen gefokt, gehouden en bestudeerd. Genetische modificatie biedt talloze nieuwe mogelijkheden voor onderzoek aan genetisch-moleculaire grondslagen. De verwachting is dat het gebruik van transgene muizen in de nabije toekomst nog sterker aan belangstelling en omvang zal toenemen. Ook bij onderzoek naar de werking van de hersenen en de sturing van gedrag (speerpunten van de Faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen) zal gebruik van genetisch gemodificeerde organismen toenemen.

4.5 Deskundigheid

Personen die betrokken zijn bij de opzet en uitvoering van dierproeven moeten voldoen aan specifieke eisen van deskundigheid. In Nederland bestaan wettelijk erkende opleidingen voor onderzoekers, proefdierversorgers, biotechnici en proefdierdeskundigen. Het Nederlandse opleidingsstelsel is toonaangevend in Europa. De CDP en het CvL stellen hoge eisen aan de opleiding van de personeelsleden. Alle proefdierversorgers van het CDP hebben naast een specifieke opleiding tevens een biotechnische opleiding gevolgd. Professionele biotechnische ondersteuning vanuit de CDP voor het proefdieronderzoek is daardoor gegarandeerd. Om de expertise van het personeel op hoog niveau te houden, is binnen de CDP een interne opleiding opgezet. Iedereen, die direct betrokken is bij de uitvoering van proefdierexperimenteel onderzoek, krijgt daarin regulier (tweewekelijks) training voor het uitvoeren van biotechnische ingrepen.

De CDP geeft ook biotechnische ondersteuning aan verschillende onderzoeksgroepen bij de uitvoer van dierexperimenteel onderzoek. Het kan hierbij gaan om licht invasieve ingrepen, bijvoorbeeld het wegen van proefdieren tijdens een lopend experiment of het afnemen van bloed door middel van staartvenen punctie. Ook complexe operaties, zoals nier- en levertransplantaties en stentoperaties, kunnen worden uitgevoerd door de CDP. Voor de uitvoer van dergelijke complexe operaties is een speciaal microchirurgisch team opgeleid.

4.6 Openheid

In de CDP vinden regelmatig rondleidingen plaats voor studenten van verschillende opleidingsinstituten. Ook worden er lezingen over dierexperimenteel onderzoek gegeven door het hoofd van de CDP voor niet-wetenschappers. De CDP is in overleg met het bestuur van een vwo-school in Groningen om een onderwijsmodule te verzorgen waarbij het thema proefdieronderzoek centraal staat. Onderzoekers en proefdierdeskundigen worden hierbij betrokken. Ook voert de leiding van de CDP regelmatig overleg met de Vereniging Proefdiervrij en de Dierenbescherming, waarbij wederzijds respect het uitgangspunt van discussie is. Deze bijeenkomsten worden door alle partijen als zeer vruchtbaar ervaren.

4.7 De drie V's

Binnen de RUG wordt veel aandacht besteed aan realisatie van de drie V's. Hieronder een aantal praktijkvoorbeelden.

Vervanging

Voor onderwijsdoeleinden wordt, waar mogelijk, gebruik gemaakt van 'kunstratten'. Op deze modellen kunnen veel dierexperimentele technieken geoefend worden. Pas als een onderzoeker voldoende bekwaam is in het uitvoeren van technieken op de kunstrat wordt overgegaan op experimenten met levende dieren.

De Faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen heeft in het verleden een onderzoeksfaciliteit binnen de biologie opgezet, waarin (menselijke) proefpersonen kunnen worden bestudeerd (een zogenaamde tijdvrije ruimte). Deze kostbare faciliteit komt terug in het nieuwe gebouw voor Levenswetenschappen. Het gaat hierbij in het bijzonder om onderzoek aan de biologische klok. De beschikbaarheid van deze faciliteit maakt het gemakkelijk om in de gevallen waarin proeven met mensen kunnen worden gedaan, in plaats van proeven met dieren, dat ook werkelijk te doen.

Vermindering

Door de aanschaf van een IVIS (In Vivo Imaging System) is het nu mogelijk om in een levend dier cellen te herkennen die vooraf zijn "gelabeld". Met het IVIS kan bijvoorbeeld de groei van tumoren minutieus worden gevolgd op verschillende tijdstippen binnen individuele dieren. Vóór aanschaf van de IVIS werden dieren op verschillende tijdstippen getermineerd om tumorontwikkeling te kunnen volgen.

Verfijning

Veel aandacht wordt besteed aan optimale pijnstillingsprotocollen bij de uitvoering van verschillende experimenten. In 2008 is een onderzoek gestart naar een pijnstillingsprotocol dat bruikbaar is tijdens en na een dunnedarmtransplantatie in de rat. Het eigenlijke onderzoek zal pas na het ontwikkelen van een optimaal pijnstillingsprotocol gestart worden.

Een andere belangrijke wetenschappelijke ontwikkeling is de miniaturisering van fysiologische instrumentatietechnieken (telemetrie transmitters). Hierdoor wordt het mogelijk om aspecten van de fysiologie, die tijdens het normale gedrag iets over conditie en functioneren zeggen (bijvoorbeeld hartslag, ademfrequentie, EEG, hormonale status), ook in seminatuurlijke omstandigheden te meten. Zo kunnen gegevens worden verzameld zonder dat het natuurlijke gedrag van het dier wordt verstoord.

5 Onderwijs

5.1 Dierproeven in het onderwijs

Studenten maken al in de bachelorfase kennis met dierproeven. Voor het onderwijs zijn de afgelopen jaren alternatieven voor dierproeven gerealiseerd, maar desondanks is voor de training van studenten een rechtstreeks contact met proefdieren van groot belang. De RUG leidt academici op tot onderzoekers die zelf dierproeven kunnen uitvoeren of leiding kunnen geven aan dierexperimenteel onderzoek. In de basisopleiding wordt vrijwel alleen gebruik gemaakt van dierproefvervangende alternatieven. Wel is er voor gekozen om de snijpractica in de basisopleiding te behouden. Naarmate studenten zich verder specialiseren, krijgen zij meer te maken met dierproeven. De studenten moeten hiervoor een adequate training volgen.

5.2 Onderwijs over dierproeven

Bachelorfase

In de cursus humane gedragsbiologie wordt in het bacheloronderwijs aandacht besteed aan de vergelijking tussen proeven met dieren en proeven met mensen. Ook is er een practicum waarin de cursisten zelf proefpersoon zijn, zodat ze ervaren hoe onderzoek bij mensen in de praktijk verloopt. Dit onderdeel van de cursus is niet gemaakt om werken met proefdieren te verminderen, maar het draagt zeker bij aan de bewustwording van de afwegingen die bij dierproeven gemaakt moeten worden.

Masterfase

Sinds 2008 wordt een nieuwe Mastercursus gegeven waarbij studenten leren nadenken over de ethische aspecten van dierproeven. In de cursus wordt de studenten een kritische houding bijgebracht als het gaat om het inzetten van dieren voor wetenschappelijke experimenten. Belangrijk is dat zij expliciet de opdracht krijgen om zich af te vragen of er bij hun Masteronderzoek ook alternatieven voor dierproeven mogelijk zijn, bijvoorbeeld of het onderzoek ook met mensen zou kunnen worden uitgevoerd. Leerdoelen worden van tevoren duidelijk vastgelegd en als er in de stage handelingen aan dieren noodzakelijk zijn, worden deze onder begeleiding geoefend. De inspecteur van de Voedsel en Waren Autoriteit heeft aangegeven dat deze cursus een belangrijke verbetering van de opleiding is.

6 Voorbeelden van onderzoek

Om een beeld te geven van de verschillende dierexperimenten waarmee in 2008 aan de RUG werd gestart, zijn in dit hoofdstuk negen voorbeelden bijeen gebracht van uiteenlopende proeven.

Er is bewust voor gekozen om in de voorbeelden teksten uit de originele DEC-aanvragen zonder aanpassingen op te nemen. Om de inhoud ook voor een niet-wetenschappelijk publiek toegankelijk te maken, wordt ieder onderzoeksvoorstel voorafgegaan door een verklarende titel en een korte verklarende samenvatting. Ook wordt kort beschreven wat er tijdens de proeven met de dieren gebeurt.

Voorbeeld 1: Geneesmiddelen testen op giftigheid

Proefdier: rat

Samenvatting: Geneesmiddelen worden over het algemeen getest op levende dieren. In dit onderzoek wordt geprobeerd om een techniek te ontwikkelen waarmee geneesmiddelen kunnen worden getest op de darmen van proefdieren. Een darm kan in zeer dunne plakjes worden gesneden, waardoor deze bruikbaar is voor meerdere experimenten. Zo kan het aantal proefdieren aanzienlijk worden verminderd. Bovendien worden geen levende proefdieren blootgesteld aan schadelijke stoffen, waardoor ongerief voor de dieren wordt verminderd.

Bij de ratten die voor dit doel worden gebruikt, worden de darmen onder anesthesie uitgenomen. Vervolgens worden de dieren, terwijl ze nog steeds onder anesthesie zijn, gedood door verbloeding.

Tekst DEC-aanvraag: “Ontwikkeling van een in vitro test voor toxiciteit van geneesmiddelen in de darm.”

Doel: Geneesmiddelen moeten, voor ze aan patiënten kunnen worden toegediend, worden getest op werking, farmacokinetiek en toxiciteit. Testen voor toxiciteit, uitgevoerd in vivo, kosten veel proefdierexperimenten en vaak met hoog ongerief. Daarom worden in toenemende mate hiervoor in vitro testen ontwikkeld. De meeste in vitro toxiciteitstesten worden uitgevoerd met levercellen/weefsel omdat de lever het meest gevoelige orgaan is voor geneesmiddeltoxiciteit. Echter darmtoxiciteit komt ook regelmatig voor. Voor darm bestaat nog geen goed in vitro toxiciteitsmodel. In eerder onderzoek is het darmslicemodel ontwikkeld, dat geschikt is om geneesmiddelmetabolisme te meten in rattendarm en menselijke darm. In dit project wordt getracht om het darmslicemodel geschikt te maken om geneesmiddeltoxiciteit in vitro in de darm te meten. Dit zal bijdragen aan de reductie van het aantal benodigde proefdieren omdat meerdere experimenten per dier kunnen worden uitgevoerd, en aan de verfijning omdat de toxische stoffen in vitro worden getest en de dieren niet hoeven te worden blootgesteld aan schadelijke stoffen.”

Voorbeeld 2: Baby's voor geboorte beschermen tegen astma

Proefdier: muis

Samenvatting: Het is mogelijk om symptomen van astma door middel van immunotherapie langdurig te onderdrukken. De effecten hiervan zijn wellicht overdraagbaar van moeder op kind. In dit onderzoek wordt geprobeerd om de ontwikkeling van astma in een kind tegen te gaan door de moeder te behandelen met immunotherapie. Omdat muizen voor een groot deel genetisch overeenkomen met mensen, worden voor dit onderzoek muizen ingezet.

In dit experiment worden drachtige muizen behandeld met immunotherapie. Daarna wordt bij de pups getest of ze - en zo ja, in welke mate - astma ontwikkelen als ze worden blootgesteld aan astma-allergenen.

DEC-aanvraag:

“Biedt immunotherapie vóór de zwangerschap bescherming tegen de ontwikkeling van astma in het nageslacht.”

Doel: Patiënten met allergische astma hebben specifieke antilichamen tegen allergenen in het bloed en chronisch ontstoken en hyperreactieve luchtwegen. Bepaalde witte bloedcellen, de Th2 lymfocyten, zijn betrokken bij het ontstaan en verergeren van deze astma kenmerken. Dit gebeurt door uitscheiding van bepaalde cytokines, zoals IL-4, IL-5 en IL-13. Allergeen immunotherapie heeft in voorgaand onderzoek bewezen de astma symptomen, zowel in muis als mens, langdurig te kunnen onderdrukken door het remmen van deze Th2 lymfocyten. Recente gegevens laten zien dat dit soort immuunregulerende effecten overdraagbaar kan zijn van moeder op het nageslacht. In dit onderzoek willen wij nagaan of ook anti-astmatische werking van immunotherapie overdraagbaar is van moeder op het nageslacht.”

Voorbeeld 3: Verbeteren van invriestechniek transfusiebloed

Proefdier: rat

Samenvatting: Ingevroren donorbloed geeft minder goede resultaten dan vers donorbloed. Daarom is een nieuwe invriestechniek voor donorbloed ontwikkeld. Dit onderzoek is bedoeld om een transfusie uit te voeren met volgens de nieuwe methode ingevroren donorbloed.

In het experiment wordt bloed afgenomen bij de dieren. Om het aantal benodigde dieren zo laag mogelijk te houden is er voor gekozen om onder anesthesie de maximale hoeveelheid bloed af te nemen. De bloedafname is dan tevens de euthanasie procedure.

DEC-aanvraag:

“Transfusie van erythrocyten, die zijn gepreserveerd m.b.v. een nieuwe invries-techniek.”

Doel: Transfusie van rode bloedcellen kan een levensreddende handeling zijn. In de meeste westerse landen voorziet de bloedbank in voldoende mate in vers bewaard en virus-vrij bloed. Echter in grote delen van de wereld is dit niet altijd beschikbaar. Tijdens oorlogssituaties of in landen met een hoog percentage HIV of hepatitis besmetting kan het een geruststellende gedachte zijn dat er (eigen) bloed is opgeslagen in een vriezer. Invriezen van rode bloedcellen wordt al enkele decennia gedaan, maar de resultaten zijn niet zo goed dat het als een volwaardig alternatief voor vers bloed beschouwd wordt. Met een nieuwe invries techniek hebben we al het mogelijke kwaliteitsonderzoek in het laboratorium gedaan. De nog ontbrekende test is het uitvoeren van een echte transfusie. Dit is niet na te bootsen zonder proefdierstudie aangezien de weefsels, het hart, de lever en de longen een rol spelen bij de levensduur van de rode bloedcellen.”

Voorbeeld 4: Meten van de effecten van klimaatverandering op trekvogels

Proefdier: bonte vliegenvanger

Samenvatting: Trekvogels die in Nederland broeden en in Afrika overwinteren, passen zich onvoldoende aan aan de vervroeging van het voorjaar. Zij broeden te laat omdat ze in Afrika niet kunnen inschatten wanneer in Nederland het voorjaar begint. Hierdoor kunnen ze niet (genoeg) profiteren van de korte periode waarin veel voedsel aanwezig is. Het aantal dieren neemt door deze situatie af. Met het onderzoek probeert men te achterhalen of, en zo ja hoe snel, de vogels zich aanpassen aan deze veranderde omstandigheden en welke mechanismen hierbij een rol spelen.

In het onderzoek worden de dieren over een langere periode onderzocht in hun natuurlijke omgeving. De vogels worden gevangen in de nestkast waarin ze broeden. De dieren worden geringd en er wordt bloed afgenomen voor DNA-analyse. Ook worden per vogel twee veertjes verzameld voor chemische analyse. Eieren worden geteld, opgemeten en gewogen. Dit alles met minimale verstoring van het natuurlijk gedrag.

DEC-aanvraag:

“Aanpassing aan een veranderend klimaat: veldonderzoek aan trekvogels”

Eén van de meest aansprekende onderzoeken naar de effecten van klimaatsverandering op de natuur wordt gedaan bij de afdeling Dierecologie van de RUG. Het is regelmatig wereldnieuws geweest dat trekvogels die in Nederland broeden en in Afrika overwinteren zich onvoldoende aanpassen aan de vervroeging van het voorjaar. Deze vogels broeden momenteel te laat om te profiteren van de korte periode waarin veel voedsel aanwezig is, omdat ze in Afrika niet kunnen inschatten wanneer het Nederlandse voorjaar begint. Aantallen nemen hierdoor af, en de vraag is of, en hoe snel, aanpassing aan deze veranderende omstandigheden kan plaatsvinden. Dit is momenteel de kernvraag van het onderzoeksprogramma, en drie belangrijke mechanismen worden daarbij onderzocht: 1. is er genetische variatie waarop selectie kan plaatsvinden, 2. spelen opgroei-omstandigheden een rol bij de jaarcyclus, waarbij jongen die eerder worden geboren zelf ook eerder gaan trekken, 3. vliegen te laat aankomende individuen verder door naar noordelijker streken waar ze wél op het juiste moment kunnen broeden.

Om deze mogelijkheden te onderzoeken zijn experimenten in het veld nodig, die zo worden uitgevoerd dat de dieren zich normaal blijven gedragen. We zijn immers geïnteresseerd in hoe deze vogels zich aan veranderingen in hun natuurlijk milieu aanpassen. Effecten van genetica versus ontogenie worden onderzocht door jongen uit te wisselen tussen ouders die oorspronkelijk vroeg of laat hun eieren legden. Ook wordt de vroege ontwikkeling van een deel van de eieren vertraagd, waardoor eieren een week later in het seizoen uitkomen, en we de effecten van opgroei-omstandigheden onafhankelijk van de genetica kunnen onderzoeken. De effecten van deze experimenten zullen we de komende jaren pas zien, wanneer deze jongen zelf als broedvogel terugkeren. Verplaatsing naar het noorden als mogelijke aanpassing wordt onderzocht door een veer te verzamelen van iedere broedvogel. Uit de chemische samenstelling van die veer kan herleid worden waar deze vogel het vorige jaar is geboren of heeft gebroed. Met een netwerk van onderzoekers verspreid over Europa kunnen we zo onderzoeken of in warme voorjaren inderdaad veel individuen doorvliegen naar noordelijker streken als aanpassing aan het steeds warmer wordende klimaat.”

COLOFON

Dit verslag is openbaar en voor iedereen beschikbaar.
Gedrukte exemplaren kan men aanvragen bij:

Afdeling Communicatie RUG

Postbus 72

9700 AB Groningen

T 050 363 5445

F 050 363 6300

communicatie@rug.nl

Ontwerp

Marcel Zinger

GrafiMedia, Facilitair Bedrijf RUG

Druk

GrafiMedia, Facilitair Bedrijf RUG

Publicatie

Groningen, oktober 2009