

Centrale Commissie Dierproeven

Aan de minister van VWS
mevrouw drs. E.I.Schippers

Onderwerp : verzoek advies in zake centralisatie fok transgene dieren
Uw kenmerk : VGP/VC 3050350
Datum : 13 mei 2011

Excellentie,

Op 23 november 2010 heeft de CCD u advies uitgebracht inzake het "in voorraad doden van dieren". Dit advies bevatte de aanbeveling om nadere studie te verrichten naar voor- en nadelen van centralisatie van fok van transgene dieren. Bij brief van 21 februari j.l. hebt u de CCD gevraagd een bondig nader advies op te stellen over de vraag of centralisatie van fok van transgene dieren wenselijk en mogelijk is en of dit zal leiden tot minder in voorraad gedode dieren. Omdat van de transgene dieren vooral muizen op meerdere locaties worden gefokt en transgene ratten en zebravissen op slechts enkele, heeft dit advies met name betrekking op de transgene muis. Voor het opstellen van het advies heeft de CCD zich laten informeren door het veld.

Fok van transgene dieren en "in voorraad gedood".

Uit de gegevens over het proefdiergebruik in Nederland (Zodoende, nVWA; zie bijgesloten grafiek) komt naar voren dat het aantal dieren dat in de periode 1996 – 2009 in voorraad is gedood sterk is toegenomen. Deze toename is vrijwel volledig toe te schrijven aan de fok van transgene dieren¹. Belangrijk is hierbij te constateren dat de omschrijving "in voorraad gedood" maar zeer beperkt op de categorie transgene dieren van toepassing is: de fok van transgene dieren vereist veelal complexe kruisingsprotocollen als gevolg waarvan slechts een deel van de nakomelingen het genotype heeft dat nodig is voor het onderzoek. De overige nakomelingen hebben de genetische modificatie(s) niet en worden veelal zonder dat ze in proef zijn geweest gedood. De dieren worden door de onderzoeksinstellingen dan ook gerapporteerd als "dood of gedood voor de proef". In de Zodoende vallen die dieren in de categorie "in voorraad gedood".

¹ Transgene dieren worden hoofdzakelijk aangehouden en gefokt in onderzoeksinstellingen. Dit in tegenstelling tot niet-transgene dieren welke hoofdzakelijk door commerciële leveranciers worden gefokt.

Omdat genetische ongeschiktheid inherent is aan de bestaande fokprotocollen voor transgene dieren, is deze onafhankelijk van het feit of dieren decentraal dan wel centraal worden gefokt.

"In voorraad gedood" in relatie tot de fok van transgene dieren is veeleer gerelateerd aan zaken als het aanhouden van transgene lijnen zonder dat nakomelingen worden gebruikt voor onderzoek, door afwezigheid van adequaat fokmanagement waarbij meer dieren worden gefokt dan strikt noodzakelijk zijn of door gebruik van één geslacht. In die gevallen zou centralisatie kunnen bijdragen aan een vermindering van deze categorie. Bij centralisatie van fok kan gedacht worden aan centralisatie van alle fokactiviteiten binnen een instelling of aan een instelling overstijgende centralisatie, bijvoorbeeld landelijk.

Een ontwikkeling die mogelijk het percentage nakomelingen dat genetisch ongeschikt is zou kunnen terugdringen, en daarmee het aantal "in voorraad gedode dieren", is een techniek waarbij genetische modificaties worden aangebracht in Embryonale Stam (ES) cellen. Transgene dieren worden daarbij pas gegenereerd nadat alle gewenste modificaties in de ES cellen zijn aangebracht. Hierbij verschuift het accent van de complexe dierkruisingen naar *in vitro* modificaties in ES cellen. De techniek is in het bijzonder toepasbaar voor alle transgene diermodellen die ontwikkeld worden voor ziekten en afwijkingen waarin meerdere genen een rol spelen. Het kankeronderzoek is daarvan een voorbeeld alsmede immunologisch en neurologisch onderzoek. De CCD zou zich voorstander tonen van het actief stimuleren van onderzoeksactiviteiten op dit terrein, waar mogelijk en noodzakelijk.

Centralisatie van fok binnen de instelling

Instellingen in Nederland variëren in omvang voor wat betreft het aantal aanwezige transgene lijnen; van enkele tientallen tot enkele honderden. In sommige faciliteiten zijn voorzieningen beschikbaar voor het invriezen van embryo's, sperma en/of ovaria (cryopreservatie) waardoor transgene lijnen waarmee geen onderzoek wordt gedaan, behouden kunnen blijven zonder de fok van de lijnen te continueren. Daarnaast wordt cryopreservatie gebruikt voor het aanleggen van back-ups van transgene lijnen. Raadpleging van het veld laat zien dat de fok van transgene dieren in bijna alle instellingen centraal plaatsvindt. Professionalisering in kennis en kunde en een efficiënter gebruik van capaciteit en middelen zijn hiervoor belangrijke drijfveren geweest. Daarnaast maakt centralisatie in de eigen instelling een beter toezicht mogelijk op microbiologische kwaliteit en diergezondheid, kunnen vraag en aanbod goed op elkaar worden afgestemd, zijn de communicatielijnen met de verantwoordelijke onderzoekers kort (bijvoorbeeld over planning van dieraantallen en fenotypering) en is gericht toezicht mogelijk op het aanhouden van transgene lijnen. Mogelijke nadelen van centralisatie binnen de instelling, zoals de grotere afstand tot de dieren voor de onderzoekers, en de ingrijpende gevolgen indien een microbiologische besmetting optreedt, worden als ondergeschikt gezien aan de voordelen.

Instelling overstijgende centralisatie van fok

Er bestaan mogelijkheden om transgene dieren buiten de eigen instelling te laten fokken, bijvoorbeeld bij commerciële fokbedrijven. Van deze mogelijkheden wordt maar beperkt gebruik gemaakt. Redenen hiervoor zijn deels gerelateerd aan de kosten van uitbesteden en deels aan praktische zaken. Uitbesteden betekent vaak dat door een onderzoeksgroep de integrale kostprijs voor de fok betaald moet worden terwijl dat binnen de instelling in de regel niet het geval is. Praktische beperkingen die vaak genoemd worden zijn: de lange communicatieweg tussen onderzoeksgroep en fokbedrijf, additionele stress en kosten door transport van de dieren van het fokbedrijf naar de instelling en het

organiseren van de genotypering² van de nakomelingen door de onderzoeksgroep. Echter, veel van de genoemde nadelen zijn oplosbaar of spelen ook bij fok binnen een instelling, zoals stress door vervoer. Uitbesteden is soms niet mogelijk zijn omdat dit op basis van een eigendomsovereenkomst niet is toegestaan of omdat de fok een integraal onderdeel is van het experiment en om die reden instellingsgebonden is.

Centralisatie van de fok heeft het voordeel dat wetenschappelijke instellingen zich kunnen richten op hun kerntaak, het doen van onderzoek, en niet op het fokken van dieren. Daarnaast kan centralisatie leiden tot een bundeling van specifieke kennis op het gebied van kruisingen en fenotypering en biedt het mogelijkheden om de microbiologische kwaliteit van dieren alsmede de genetische status van de lijnen te uniformeren. Voor wat dit laatste betreft, een bepaalde genetische modificatie wordt dan nog slechts op één plaats gefokt en niet zoals nu op verschillende locaties waardoor er feitelijk sprake is van verschillende sublijnen van een genetische modificatie. Een ander voordeel is dat, in geval onderzoekers van werkomgeving veranderen, dieren niet mee hoeven te verhuizen en is extra fok voor het rederiveren³ van lijnen niet nodig.

Zoals reeds beschreven zal instelling overstijgende centralisatie van fok van transgene dieren als zodanig slechts een beperkte reductie kunnen bewerkstelligen van het aantal dieren dat "in voorraad wordt gedood".

Of de voordelen van een landelijke centralisatie opwegen tegen de nadelen is dan ook afhankelijk van de instelling. Vooral instellingen met een groot aantal transgene lijnen beschikken in de regel over een effectief datamanagement systeem waardoor onderzoekers up-to-date informatie ontvangen over de status van hun fokkolonies. Efficiency in de fok is hier al zodanig doorgevoerd dat een verdere centralisatie geen toegevoegde waarde heeft. Voor andere instellingen kan centralisatie interessant zijn om praktische of om economische redenen, dit wel onder voorwaarde van een optimaal data-management systeem en genetische en microbiële kwaliteitsborging van de dieren.

Concluderend meent de CCD dat volledige centralisatie van fok op nationaal niveau niet dwingend opgelegd kan worden, dit zeker in het licht van de beperkte bijdrage aan een reductie in het aantal dieren in voorraad gedood. Voor sommige instellingen kan een instelling overstijgende centralisatie om uiteenlopende redenen interessant zijn, zoals momenteel onderzocht wordt door 4 academische instellingen in Nederland en een Nederlandse private partij. Voor andere instellingen zou juist behoefte zijn aan een vorm van virtuele centralisatie, waarbij tussen instellingen gegevens uitwisseling kan plaatsvinden over beschikbare transgene lijnen, beschikbare dieren en eventuele fokoverschotten, mogelijkheden voor cryopreservatie, e.d. Een dergelijk virtueel centrum zou ook een rol kunnen spelen in de uitwisseling van gegevens over ontwikkelingen op het gebied van innovatief onderzoek met betrekking tot geno- en fenotypering, cryopreservatie en genetische modificatie.

Advies:

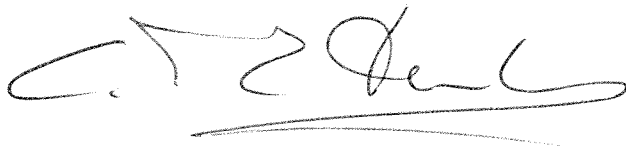
- * *De omschrijving " in voorraad gedood" is van toepassing op een beperkt deel van de gefokte transgene dieren. Het doden heeft vooral betrekking op genetische ongeschiktheid en is derhalve niet gerelateerd aan locale of centrale fok.*

² Genotypering gebeurt door in afgenomen weefsel het genenprofiel van het dier vast te stellen en wordt uitgevoerd om na te gaan of het dier het juiste profiel heeft voor het onderzoek.

³ Rederiveren betekent in dit verband dieren weer vrij maken van benoemde ongewenste micro-organismen.

- *Centralisatie van de fok van transgene dieren binnen instellingen is grotendeels gerealiseerd. Dit heeft tot een efficiëntere fok en betere afstemming van vraag en aanbod geleid. Een verdere bijdrage van landelijke centralisatie aan een reductie van dieren "in voorraad gedood" zal beperkt zijn.*
- *Instelling overstijgende centralisatie kan interessant zijn op een case by case basis, maar dient niet dwingend te worden opgelegd. Momenteel zijn er beperkte mogelijkheden tot centralisatie in Nederland. Aanbevolen wordt initiatieven hiertoe te stimuleren. Daarnaast zou een overleg geëntameerd kunnen worden tussen de fokinstellingen met betrekking tot het vorm geven aan virtuele centralisatie.*
- *Bevorder onderzoek naar genetische modificatie technieken die complexe kruisingen in de fok van transgene dieren zouden kunnen vervangen. Het percentage dieren dat genetisch ongeschikt is zou daarmee aanzienlijk verlaagd kunnen worden.*

Met de meeste hoogachting,



Namens de Centrale Commissie Dierproeven (CCD)
Prof.dr.C.F.M.Hendriksen, voorzitter