

Dienst Regelingen
Team Projectsubsidies
Ir. S.L. Woudenberg
Postbus 1191
3300 BD Dordrecht



**COMMISSIE
BIOTECHNOLOGIE BIJ DIEREN**

uw brief van	uw kenmerk	ons kenmerk	datum
12 september 2007	Aanv. Av/ naar CBD	CBD/07.214/RT	10 oktober 2007
onderwerp		doorkiesnummer	bijlagen
Advies RBD 0203(L05)			1

Hierbij treft u een advies aan van de Commissie biotechnologie bij dieren. Het advies heeft betrekking op de vergunningaanvraag met kenmerk RBD0203(L05) van het Academisch Ziekenhuis Leiden te Leiden, met als titel: "Intracellulaire antilichaamtherapie in een muismodel voor de spieraggregatieziekte oculopharyngeale spierdystrofie".

De Adjunct-secretaris

Drs. R. Tramper

Commissie
Biotechnologie bij Dieren
Heidelberglaan 2
Postadres:
Postbus 8359
3503 RJ Utrecht
Telefoon: 030 - 253 94 21
Fax: 030 - 253 94 20



Utrecht, 10 oktober 2007

ADVIES COMMISSIE BIOTECHNOLOGIE BIJ DIEREN

Naar aanleiding van het verzoek om advies van de Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit betreffende de vergunningaanvraag met kenmerk RBD0203(L05) van het Leids Universitair Medisch Centrum te Leiden, omschreven als “Intracellulaire antilichaamtherapie in een muismodel voor de spieraggregatieziekte oculopharyngeale spierdystrofie”, kan de Commissie biotechnologie bij dieren (verder de Commissie) het volgende mededelen.

De Commissie heeft geconstateerd dat de aanvraag betrekking heeft op onderzoek waarbij biotechnologische handelingen bij dieren worden uitgevoerd.

Het advies van de Commissie valt uiteen in twee delen; deel I beschrijft het onderzoek waarvoor een aanvraag is ingediend, deel II geeft de overwegingen weer van de Commissie die hebben geleid tot onderstaand advies.

Deel I. Beschrijving van het onderzoek

Voor het volgende onderzoek wordt een vergunning aangevraagd:

- het doel van het onderzoek is het genereren van een muismodel waarmee kan worden onderzocht of een bepaald antilichaamfragment in staat is om eiwitaggregatie bij de spierziekte oculopharyngeale spierdystrofie te voorkomen;
- bij dat onderzoek worden biotechnologische handelingen bij dieren toegepast te weten: micro-injectie van (gemodificeerde) embryonale stamcellen in blastocysten;
- daarbij wordt gebruik gemaakt van de volgende genen:
 - VHH-genen die coderen voor antilichaamfragmenten door de maker aangemerkt als: 3F5, 3E9, 3A9, VHH8, VHH18 en VHH29
 - tevens zal gebruik gemaakt worden van genen en genconstructen uit het moleculaire standaardinstrumentarium (zie bijlage 1);
- de aanvrager verwacht dat het weefselspecifiek (en induceerbaar) tot expressie brengen van genen die coderen voor de betreffende antilichaamfragmenten geen effecten zal hebben op de muizen;
- bij dit onderzoek zullen maximaal 175 muizen nodig zijn per te genereren lijn en 2100 muizen in het totaal (voor 12 lijnen);



- de dieren die in het experiment betrokken worden zullen na afloop van het onderzoek worden gedood. Embryo's en/of sperma zullen worden ingevroren. Dieren, embryo's en sperma zullen desgewenst aan andere onderzoekers ter beschikking worden gesteld;
- de biotechnologische handelingen zullen worden uitgevoerd gedurende vijf jaar.

Deel II. Overwegingen van de Commissie

Bij de ethische beoordeling van de vergunningaanvraag wordt door de Commissie beoordeeld of:

1. "de handelingen onaanvaardbare gevolgen hebben voor de gezondheid en het welzijn van dieren,
2. tegen de handelingen ethische bezwaren bestaan"(art. 66 lid 3 GWWD).

De Commissie heeft de volgende overwegingen:

1. Met betrekking tot de doelstelling

Het onderzoek van de aanvrager richt zich op de ziekte Oculopharyngeale Spierdystrofie (OPMD). Deze ziekte wordt veroorzaakt door een mutatie in het gen PABPN1. Als gevolg van die mutatie ontstaat een ophoping van het gemuteerde eiwit in de spierkern. Dit leidt tot een progressieve verzwakking van de ooglid-, slik-, en bekkengordelspijeren. Het is reeds aangetoond dat een vertraging van de ophoping van het eiwit leidt tot een vertraging van het ziekteproces. Deze ziekte staat volgens de aanvrager model voor een groot aantal ziekten waarbij zich eiwitten ophopen, bijvoorbeeld voor de ziekte van Huntington, een neurodegeneratieve ziekte. Het verwerven van kennis over de effectiviteit van strategieën gericht op het voorkomen van eiwitophoping kan van belang zijn voor allerlei ziekten die het gevolg zijn van een ophoping van eiwitten.

De aanvrager heeft een nieuwe anti-aggregatietherapie ontwikkeld, die zich specifiek richt op PABPN1, het gen dat gemuteerd is bij de ziekte OPMD. Het gaat om antilichaamfragmenten die specifiek zijn voor dit gen. In een celmodel voor OPMD en in de fruitvlieg is reeds aangetoond dat deze antilichaamfragmenten in staat zijn om aggregatie van het eiwit te voorkomen en bestaande aggregaten gedeeltelijk op te lossen. In beide modellen zijn geen toxische effecten waargenomen.

De aanvrager wil nu genen die coderen voor deze antilichaamfragmenten inbrengen in het genoom van de muis. Dit gebeurt op een dusdanige wijze dat het gen alleen tot expressie komt in de spier, nadat het is geactiveerd. In deze muizen zullen het functioneren en de eventuele bijeffecten van de antilichaamfragmenten worden onderzocht. Deze muizen zullen daarna worden gekruist met een reeds beschikbare OPMD muis om te bestuderen of de antilichaamfragmenten in staat zijn de ophoping van de eiwitten te voorkomen en de ziekte te vertragen.

Op korte termijn gaat het de aanvrager er dus om genetisch gemodificeerde muizen te



genereren waarmee onderzocht kan worden of geselecteerde antilichaamfragmenten in staat zijn om de ziekte OPMD af te remmen. Ook kan in deze muizen worden onderzocht of de antilichaamfragmenten toxische bijwerkingen hebben. Op lange termijn kan dit onderzoek bijdragen aan het tot stand komen van een nieuwe therapie voor OPMD en kunnen de inzichten die met dit onderzoek worden verworven bijdragen aan het ontwikkelen van therapieën voor andere aandoeningen waarbij zich ophopende eiwitten voor problemen zorgen.

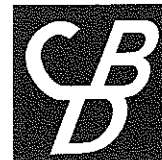
Wetenschappelijk is dit onderzoek van belang, omdat het meer inzicht verschaft in de mogelijkheden die er zijn om eiwitaggregatieziekten te behandelen met behulp van antilichaamfragmenten die zich richten tegen het gemuteerde gen dat de ophopingen van eiwit veroorzaakt.

Het onderzoek is maatschappelijk van belang, omdat het zich direct richt op het ontwikkelen van een therapie voor de ziekte OPMD. Het onderzoek in deze muizen vormt een noodzakelijke stap op weg naar het toepassen van deze therapievorm in mensen. Op lange termijn zou dit onderzoek bovendien kunnen bijdragen aan het ontwikkelen van op een vergelijkbare strategie gebaseerde therapieën voor andere eiwitaggregatieziekten, zoals de ziekte van Huntington en de ziekte van Alzheimer.

2. Met betrekking tot de beschikbaarheid van reële alternatieven

Zoals reeds blijkt uit de uiteenzetting in de paragraaf hierboven heeft de aanvrager in de aanloop naar dit onderzoek in muizen, reeds gewerkt met celmodellen en met fruitvliegen. Daarin heeft hij aangetoond dat zijn benadering in principe zou kunnen werken. De aanvrager beschouwt het onderzoek in deze genetisch gemodificeerde muizen als een essentiële stap op weg naar het toepassen van therapieën met antilichaamfragmenten die zich specifiek richten tegen het gemuteerde gen in de mens. Het systemisch toedienen van de antilichaamfragmenten aan de reeds bestaande OPMD muis (een genetische gemodificeerd muismodel voor de ziekte OPMD) leidt tot onvoldoende opname van de antilichaamfragmenten in de spieren. Op dit moment zijn evenmin goede vectoren beschikbaar die in staat zouden zijn om langs genterapeutische weg de genen die coderen voor de antilichaamfragmenten in de spieren van de muis in te brengen. De Commissie meent daarom dat genetische modificatie op dit moment de enige haalbare methode is om expressie van de VHH genen in de spieren van de muis te bewerkstelligen. Indien op die manier wordt aangetoond dat de antilichaamfragmenten werkzaam zijn tegen de spierziekte OPMD, dan geeft dat een extra impuls aan het onderzoek naar methoden om de antilichaamfragmenten in de spier af te leveren.

De aanvrager wil induceerbaar en weefselspecifiek VHH genen introduceren op een bepaalde locatie in het genoom. Deze muizen wil hij vervolgens kruisen met een reeds bestaand genetisch gemodificeerd muizenmodel voor de ziekte OPMD. De technieken die de aanvrager wil toepassen kunnen op dit moment uitsluitend in muizen worden uitgevoerd en ook het reeds beschikbaar zijn van een genetisch gemodificeerd muismodel voor OPMD vormt een extra argument om in muizen te werken. De Commissie heeft herhaaldelijk aangegeven dat zij er een voorstander van is dat er gebruik gemaakt wordt van reeds bestaande genetisch



gemodificeerde modellen wanneer die beschikbaar zijn. Op die manier kan worden voorkomen dat nieuwe genetisch gemodificeerde diersmodellen worden gemaakt. Ook in de laatste alinea van deze paragraaf laat de Commissie zich weer in die zin uit. Op grond van de hiervoor genoemde redenen meent de Commissie dat het gebruik van muizen de enige reële optie vormt voor dit onderzoek.

Gelet op de doelstelling van de biotechnologische handelingen zijn er, in het licht van de stand van het wetenschappelijk en technologisch onderzoek, naar de mening van de Commissie op dit moment geen reële alternatieven beschikbaar. De aanvrager maakt waar mogelijk steeds gebruik van beschikbare alternatieven, maar voor de huidige doeleinden is het genereren van genetische gemodificeerde muizen de enige optie.

De Commissie wenst echter wel op te merken dat de aanvrager nauwlettend in de gaten dient te houden of, op het ogenblik dat de biotechnologische handelingen uitgevoerd gaan worden om een bepaalde muizenlijn te maken, een dergelijke muizenlijn elders al aanwezig en beschikbaar is. Indien elders een relevante lijn beschikbaar is, dan is de Commissie van mening dat er een reëel alternatief bestaat en dient de aanvrager de houder van die lijn te verzoeken om daarvan gebruik te mogen maken. Indien de lijn beschikbaar is, mag deze niet meer in het kader van deze aanvraag gegenereerd worden.

De Commissie wenst daarmee aan te geven dat doublures bij biotechnologische handelingen bij dieren zoveel mogelijk voorkomen dienen te worden.

3. Met betrekking tot de schade aan de gezondheid en het welzijn van de dieren

De aanvrager geeft aan dat de muizen die na inductie van de genetisch modificatie met tamoxifen de genen die coderen voor antilichaamfragmenten tot expressie zullen brengen in hun spieren daarvan geen nadelige effecten zullen ondervinden. Deze uitspraak doet hij op basis van het feit dat in celmodellen en genetisch gemodificeerde fruitvliegen geen bijeffecten werden geconstateerd. Dit biedt weliswaar geen garantie dat ook in muizen geen bijeffecten zullen optreden, maar de Commissie acht deze veronderstelling goed verdedigbaar.

De muizen waarbij de genen zijn ingebracht die coderen voor antilichaamfragmenten zullen worden gekruist met een reeds bestaande genetische gemodificeerde muis die model staat voor de ziekte OPMD. Deze reeds bestaande genetisch gemodificeerde muis vertoont verschijnselen van de ziekte OPMD (een progressieve verzwakking van de ooglid-, slik-, en bekkengordelspijeren). De verwachting is dat de kruisingen zeker niet meer ongerief zullen hebben dan de reeds bestaande OPMD-muis. Als de antilichaamfragmenten het verwachte effect hebben, dan zal de ernst van de aandoening juist verminderen.

De Commissie concludeert dat naar verwachting als gevolg van de genetische modificaties geen of hooguit gering ongerief op zal treden. De Commissie wenst op te merken dat indien als gevolg van de biotechnologische handelingen, voorzien of onvoorzien, toch meer dan gering ongerief mocht optreden, de dieren onverwijld dienen te worden gedood, zodat de schade aan de gezondheid en het welzijn van de dieren van korte duur zal zijn.



Om de schade aan de gezondheid en het welzijn, die bij dit onderzoek eventueel optreedt, vast te kunnen stellen, meent de Commissie dat door de onderzoekers een welzijnsdagboek conform het gestelde in de "Code of Practice welzijnsbewaking van proefdieren" van de Voedsel en Waren Autoriteit dient te worden bijgehouden waarin het verloop van het welzijn alsmede de genomen maatregelen en uitgevoerde ingrepen worden vastgelegd. Het doel van het vastleggen van deze gegevens is dat de Commissie hoopt dat met behulp van die gegevens in de toekomst een meer adequaat oordeel geveld zal kunnen worden aangaande de gevolgen voor gezondheid en welzijn.

De Commissie acht het in de eerste plaats haar taak om de gevolgen voor gezondheid en welzijn van de biotechnologische handelingen in kaart te brengen voor die dieren die uit de handelingen ontstaan (de genetisch gemodificeerde dieren). De Commissie acht het echter ook van belang dat zichtbaar wordt gemaakt dat bij het genereren van een genetisch gemodificeerde muizenlijn normaalgesproken gemiddeld 150 muizen betrokken zijn. In dit geval betreft het gemiddeld 175 muizen voor een lijn. Hieronder in paragraaf 5 zet de Commissie uiteen waarom dit zo is en waarom een dergelijk aantal in dit geval aanvaardbaar is.

Voor het genereren van een knock-out of knock-in founder betreft het: dekmannen, gevasectomeerde mannetjes, blastocystdonoren, fosters (draagmoeders), niet-chimere pups, chimere pups en fokdieren. De fokdieren worden gekruist met de chimeren. De dieren die uit die kruising ontstaan worden agouti's genoemd. Sommige daarvan zijn mutant en andere niet. De niet mutante agouti's maken ook deel uit van de genoemde 150 dieren per lijn die gebruikt mogen worden. Voor het genereren van een transgene founder gaat het om: dekmannen, gevasectomeerde mannetjes, embryodonoren, fosters (draagmoeders) en transgene- en niet-transgene pups.

Veel van deze 150 dieren leiden een normaal leven, bijvoorbeeld als zij uitsluitend worden gebruikt om mee te fokken. Op de meeste dieren worden slechts beperkte handelingen uitgevoerd (het geven van injecties of het nemen van weefselmonsters om na te gaan of het dier al dan niet genetisch gemodificeerd is). Gevasectomeerde mannetjes zijn door middel van een ingreep onvruchtbaar gemaakt. Zij worden gebruikt om vrouwtjes schijnzwanger te maken. De schijnzwangere vrouwtjes worden vervolgens als draagmoeder gebruikt. Daarbij wordt een aantal embryo's ingebracht in de geslachtsorganen van deze vrouwtjes. Naar het oordeel van de Commissie blijft het ongerief voor deze dieren in alle gevallen beperkt (gering tot maximaal matig). De Commissie betreft het gebruik en het ongerief van deze dieren in haar uiteindelijke afweging over de toelaatbaarheid van de biotechnologische handelingen waarvoor vergunning wordt gevraagd.

4. Met betrekking tot de mate van aantasting van de integriteit van de dieren

In het "Nee, tenzij" beleid ten aanzien van biotechnologie bij dieren zijn biotechnologische handelingen bij dieren niet alleen problematisch vanwege de mogelijke effecten op de gezondheid en welzijn van de dieren, maar ook omdat door middel van het veranderen van genetisch materiaal "de eigenheid" van het dier door de mens wordt veranderd. Door het



genetisch modificeren van dieren, zoals hier wordt bedoeld, worden hun eigenschappen doelbewust en gericht gewijzigd ten nutte van de mens. Deze genetische modificaties worden omschreven als een aantasting van de integriteit van het dier. In dit onderzoek worden aan het genoom van de muis DNA constructen toegevoegd. Hierdoor zal de genotypische integriteit van het dier aangetast worden.

De Commissie meent dat de mate van aantasting van de integriteit die optreedt apart beoordeeld dient te worden. Ze wil daarmee aangeven dat het bij de beoordeling van de aantasting van de integriteit gaat om andere zaken dan die bij de aantasting van de gezondheid en het welzijn beoordeeld zijn.

Om vervolgens de mate van aantasting van die integriteit te beoordelen let de Commissie vooral op de aard en de omvang van de veranderingen in fenotypische kenmerken zoals het gedrag, het uiterlijk, de mate van zelfredzaamheid van het dier, de fenotypische identiteit en de (toegenomen) bevattelijkheid voor aandoeningen van het dier.

Naar het oordeel van de Commissie mag verwacht worden dat de fenotypische integriteit van de dieren die genen tot expressie brengen die coderen voor geselecteerde antilichaamfragmenten niet zal worden aangetast.

De Commissie concludeert, gelet op de genen die bij de biotechnologische handelingen zullen worden gebruikt, dat sprake zal zijn van een geringe aantasting van de integriteit, namelijk uitsluitend op het niveau van het genoom.

5. Met betrekking tot de aantallen dieren

De aanvrager geeft in het aanvraagformulier bij vraag 12a/b aan maximaal 175 muizen nodig te hebben voor het genereren van een bruikbare lijn door middel van injectie van gemodificeerde ES-cellen in blastocysten. Hij gaat er daarbij vanuit twee tot drie founderlijnen nodig te hebben voor het selecteren van een bruikbaar diermodel.

De Commissie hanteert als stelregel dat in een goed geoutilleerd transgenenlaboratorium met ervaren medewerkers een gemiddelde van 150 dieren voor het genereren van een lijn door middel van micro-injectie van ES-cellen in blastocysten voldoende dient te zijn. Dit geldt voor ES-cellijnen afkomstig van de OLA/sv of 129 muislijn. De aanvrager wil echter werken met een ES-cellijn afkomstig van FVB muizen, omdat ook het OPMD muismodel deze genetische achtergrond heeft. De verwachting is dat genetische modificatie met FVB ES-cellijnen iets minder efficiënt verloopt en dat er daarom in dit geval ca. 175 dieren nodig zijn voor het genereren van een lijn. Tegenover het gebruik van een beperkt aantal extra dieren voor het genereren van een lijn staat echter een besparing van veel meer dieren later in het onderzoek. Er zou namelijk een uitgebreid fokprogramma van meerdere generaties nodig zijn om de muizen terug te fokken naar een FVB achtergrond.

De Commissie adviseert dan ook om vergunning te verlenen voor het genereren van twaalf genetisch gemodificeerde lijnen, waarbij gebruik gemaakt mag worden van maximaal 2100



dieren.

6. Finale afweging met betrekking tot de morele aanvaardbaarheid van de biotechnologische handelingen

De Commissie hecht sterk aan haar ethische opdracht om bij de toetsing van een vergunningaanvraag uit te gaan van de erkenning van de intrinsieke waarde van het dier. Dit betekent dat de principes van “geen schade doen” en “respect voor integriteit” het uitgangspunt vormen voor de toetsing. Het “nee, tenzij” beleid ten aanzien van biotechnologie bij dieren is gebaseerd op de gedachte dat het genetisch veranderen van dieren op zichzelf moreel problematisch is. Dit impliceert dat het schaden van de gezondheid en het welzijn van de dieren en het aantasten van hun integriteit middels genetische modificatie uitsluitend aanvaardbaar is indien dit geschiedt voor een doel dat van substantieel belang is, waarvan aannemelijk is dat het gerealiseerd zal worden. Ook mag er geen reëel alternatief zijn voor het realiseren van de doelstelling.

De Commissie heeft daarom eerst getoetst of het doel van het onderzoek van voldoende substantieel belang is om het wijzigen van de bestaande genetische code van het dier, met artificiële constructen afkomstig van andere organismen, te rechtvaardigen. Het gaat daarbij om een doelstelling op korte termijn en een doelstelling op lange termijn (zie paragraaf II.1 Met betrekking tot de doelstelling). De korte termijn doelstelling en de lange termijn doelstelling worden door de Commissie beide in de afweging betrokken.

Wetenschappelijk is dit onderzoek van belang, omdat het meer inzicht verschaft in de mogelijkheden die er zijn om eiwitaggregatieziekten te behandelen met behulp van antilichaamfragmenten die zich richten tegen het gemuteerde gen dat de ophopingen van eiwit veroorzaakt.

Het onderzoek is maatschappelijk van belang, omdat het zich direct richt op het ontwikkelen van een therapie voor de ziekte OPMD. Het onderzoek in deze muizen vormt een noodzakelijke stap op weg naar het toepassen van deze therapievorm in mensen. Op lange termijn zou dit onderzoek bovendien kunnen bijdragen aan het ontwikkelen van op een vergelijkbare strategie gebaseerde therapieën voor andere eiwitaggregatieziekten, zoals de ziekte van Huntington en de ziekte van Alzheimer.

Het onderzoek dient niet alleen van substantieel belang te zijn, maar dient ook te voldoen aan bepaalde wetenschappelijke kwaliteitseisen. Wanneer de wetenschappelijke kwaliteit en de gekozen methoden onder de maat zouden zijn, dan:

- 1) vermindert dat de kans dat de op zichzelf substantiële doelstelling van het onderzoek wordt gerealiseerd. Aangezien het substantiële belang van de doelstelling van het onderzoek de rechtvaardiging vormt voor het toebrengen van schade aan de dieren en het aantasten van hun integriteit, dient er naar te worden gestreefd deze kans zo groot mogelijk te laten zijn;
- 2) vergroot dat de kans dat er onnodig veel dieren worden gebruikt die bovendien een groter risico lopen meer dan nodig is te worden aangetast in hun gezondheid, welzijn



en integriteit. Dat is in strijd met de principes van “niet schaden” en “respect voor integriteit”.

De Commissie hecht daarom veel waarde aan de beoordeling van de wetenschappelijke opzet van de experimenten door onafhankelijke vakgenoten. In dit geval stelt ze vast dat het onderzoek van de aanvrager mede wordt gefinancierd door de National Institutes of Health (NIH) en de Muscular Dystrophy Association (MDA) in de VS en door de Europese Unie. Deze organisaties maken bij het toekennen van subsidies en financiering voor onderzoek gebruik van onafhankelijke vakgenoten die het onderzoek beoordelen. Voor de Commissie is dat een belangrijke aanvullende reden om aan te nemen dat het onderzoek wetenschappelijk van belang, van goede kwaliteit en haalbaar is.

Op grond van al hetgeen hiervoor is gesteld, is de Commissie van mening dat het hier gaat om onderzoek dat haalbaar en van een dusdanig substantieel belang is, dat in beginsel het verbod op het verrichten van biotechnologische handelingen, zoals dat is omschreven in de Gezondheids- en welzijnswet voor dieren, voor dit specifieke onderzoek kan worden opgeheven.

De Commissie hecht er sterk aan dat geen dieren genetisch worden gemodificeerd, wanneer de bovengenoemde doelstelling ook te realiseren valt met lagere organismen zoals bacteriën en schimmels, of door middel van *in vitro* onderzoek, bijvoorbeeld met cellijnen of in weefselkweken. Ze is nagegaan of er reële alternatieven voor dit onderzoek bestaan, omdat de vraag naar het bestaan van eventuele alternatieven onderdeel uitmaakt van de ethische toets die de Commissie op grond van de wet dient uit te voeren. Ze heeft geconstateerd dat er geen reële alternatieven voorhanden zijn, omdat dit onderzoek een essentiële stap vormt op weg naar toepassing van de beoogde therapievorm in de mens.

De Commissie constateert dat het substantiële belang van de doelstelling, in afwezigheid van reële alternatieven, het genetisch veranderen van dieren in principe moreel rechtvaardigt. Dan nog echter, dient men in de dierethiek af te wegen of dit belang, in dit geval een bepaald “goed voor de mens”, opweegt tegen wat de dieren wordt aangedaan. Het kan gaan om een inbreuk op het ethische beginsel van “geen kwaad doen”, wat tot gevolg kan hebben dat het dier schade aan gezondheid en welzijn ondervindt, maar het kan ook gaan om een inbreuk op het principe van “respect voor integriteit”.

De Commissie heeft daarom bekeken of de dieren als gevolg van de biotechnologische handelingen eventueel schade aan gezondheid en welzijn zullen ondervinden en of hun integriteit door de handelingen wordt aangetast.

De Commissie verwacht op basis van haar kennis dat de gezondheid en het welzijn van de dieren als gevolg van de genetische modificaties hooguit in geringe mate zal worden geschaad. De Commissie wil benadrukken dat de onderzoekers de dieren intensief dienen te observeren en, in het geval toch meer dan gering ongerief optreedt, de dieren dienen te doden.



Op deze wijze wordt, met een beroep op het ethische beginsel van “geen kwaad doen”, de duur van een eventueel ernstig en niet meer te verhelpen lijden ingeperkt.

De Commissie constateert dat de integriteit van de dieren in geringe mate, namelijk uitsluitend op het niveau van het genoom, wordt aangetast.

Hoewel ze bij haar oordeel rekening houdt met het feit dat er in de samenleving reële zorgen bestaan omtrent biotechnologische handelingen die bij dieren worden uitgevoerd – zorgen die voor een deel berusten op ethische overwegingen en die hebben geleid tot wettelijke maatregelen op dit punt – constateert ze dat er, in verband met biotechnologische handelingen bij dieren, altijd ethische bezwaren kunnen worden aangevoerd. Waar het naar de mening van de Commissie echter om gaat is of deze ethische bezwaren *doorslaggevend* zijn, met andere woorden of deze in moreel opzicht van groter gewicht zijn dan de waarde van de te verwachten baten. Ze meent dat het criterium genoemd in artikel 66, lid 3 onder b van de Gezondheids- en welzijnswet voor dieren aldus dient te worden uitgelegd. In dit geval gaat het daarbij om het ontwikkelen van een therapie voor de spierziekte OPMD.

Op grond van het voorgaande komt de Commissie tot de conclusie dat het in de onderhavige aanvraag gaat om een toetsbare eenheid, om onderzoek dat zowel wetenschappelijk als maatschappelijk van belang is en waarvoor geen reële alternatieven bestaan. Verder heeft ze geconstateerd dat de gezondheid, het welzijn en de integriteit van de dieren die genetisch gemodificeerd worden naar verwachting zullen worden aangetast, maar niet in die mate dat dit moreel zwaarder weegt dan het belang van het doel van het onderzoek. De Commissie acht derhalve de biotechnologische handelingen waarvoor vergunning is aangevraagd moreel aanvaardbaar en meent dat het verbod op het verrichten van biotechnologische handelingen bij dieren, zoals omschreven in art. 66 lid 1 van de Gezondheids- en welzijnswet voor dieren, kan worden opgeheven.



Advies van de Commissie biotechnologie bij dieren

De Commissie biotechnologie bij dieren adviseert met betrekking tot de vergunningaanvraag met als kenmerk RBD 0203 (L05), zoals samengevat in deel I van dit advies, in het kader van artikel 66, lid 3 Gezondheids- en welzijnswet voor dieren, op grond van de overwegingen zoals verwoord in deel II, een vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden:

- de dieren dienen indien meer dan gering ongerief ontstaat onverwijld te worden gedood;
- ten behoeve van het vaststellen van de schade aan de gezondheid en het welzijn van de dieren als gevolg van het onderzoek, dient een welzijnsdagboek conform het gestelde in de Code of Practice welzijnsbewaking proefdieren te worden bijgehouden;
- indien blijkt dat er elders een lijn, die de aanvrager wenst te genereren, beschikbaar is, dan mag deze lijn niet meer door de aanvrager gegenereerd worden;

en onder de volgende beperking:

- Voor het genereren van ten hoogste 12 genetisch gemodificeerde lijnen mogen maximaal 2100 dieren gebruikt worden.

De Voorzitter,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'E. Schrotten', written over a horizontal line.

Prof. dr. E. Schrotten

De Adjunct-Secretaris,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'R. Tramper', written over a horizontal line.

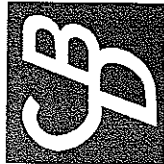
Drs. R. Tramper



Bijlage 1

Genen en genconstructen die bij het onderzoek mogen worden gebruikt:

- Genen en genconstructen uit het moleculaire standaardinstrumentarium (onder meer afkomstig van muis, rat, konijn, vuurvlieg, kwal, gist, micro-organismen en soms ook van de mens):
 1. Merkergenen zoals:
 - luciferase
 - beta-galactosidase
 - fluorescent proteïnen
 2. Selectie-genen zoals:
 - antibiotica-resistentie genen
 - thymidine kinase
 - neomycine fosfotransferase
 - HmB fosfotransferase
 3. Reporterconstructen
 4. Weefsel-specifieke promotoren onder meer afkomstig van mens of muis
 5. Cre/LoxP en Flp recombinase systeem
 6. Intronsequenties en transcriptieterminatie sequenties



**COMMISSIE
BIOTECHNOLOGIE BIJ DIEREN**
Postbus 8359
3503 RJ Utrecht

TP
Port
Port
Pays

INGEKOMEN
DORDRECHT

INGEKOMEN
11 OKT 2007
DORDRECHT

Dienst Regelingen, Dordrecht
Team Projectsubsidies
Ir. S.L. Woudenberg
Postbus 1191
3300 BD DORDRECHT