

19 oktober 2007

BESLUIT RBD0201(L03)

Gelet op

- de Gezondheids- en welzijnswet voor dieren, alsmede op het Besluit biotechnologie bij dieren en de Regeling vergunning biotechnologie bij dieren;
- de aanvraag van het Academisch Ziekenhuis Leiden te Leiden van 11 mei 2007 met de aanvullingen hierop van 29 mei 2007 en 16 juli 2007;
- het advies van de Commissie biotechnologie bij dieren uitgebracht op 16 augustus 2007, kenmerk CBD/07.175/RT;
- het ontwerpbesluit van 24 augustus 2007;
- de hoorzitting gehouden op 17 september 2007.

Gelet op de feiten en overwegingen als opgenomen in bijlage I bij deze beschikking,

BESLUIT:

1. Een vergunning als bedoeld in artikel 66, eerste lid, onderdelen a en b, van de Gezondheids- en welzijnswet voor dieren wordt verleend aan Academisch Ziekenhuis Leiden te Leiden.
2. De vergunning wordt verleend voor de werkzaamheden omschreven in beperking 2 en zoals omschreven in de aanvraag van het Academisch Ziekenhuis Leiden te Leiden van 11 mei 2007 met de aanvullingen hierop van 29 mei 2007 en 16 juli 2007, met inachtneming van de in deze vergunning opgenomen voorschriften en beperkingen.

Beperking 1

De biotechnologische handelingen mogen uitsluitend plaatsvinden in de Transgene Faciliteit van het Leids Universitair Medisch Centrum, gebouw 2, Einthovenweg 20 te Leiden.

Beperking 2

1. De onderhavige vergunning heeft uitsluitend betrekking op het navolgende, zoals beschreven in de aanvraag van 11 mei 2007 met de aanvullingen hierop van 29 mei 2007 en 16 juli 2007 van het Academisch Ziekenhuis Leiden te Leiden:
 - a) micro-injectie van DNA in de voorkern van een bevruchte eicel en introductie van DNA in de voorkern van een bevruchte eicel met behulp van virale vectoren;
 - b) micro-injectie van (gemodificeerde) embryonale stamcellen in blastocysten;
 - c) waarbij gebruik wordt gemaakt van de volgende genen en genconstructen:
 - genen die betrokken zijn bij herstel van schade in het DNA: RAD51C, DDB2-GFP, P53;
 - genen die een rol spelen bij de replicatie van beschadigd DNA en het ontstaan van mutaties: Rev7, Pol-kappa en Pol-èta;
 - genen die betrokken zijn bij veranderingen in de chromatinestructuur, modificatie en afbraak van eiwitten en de regulatie van de RNA-synthese na het ontstaan van schade in het DNA: SMARCA1, MTA2, EXOSC3;
 - genen die geïnduceerd worden door DNA schade: p21;
 - tevens zal gebruik gemaakt worden van genen en genconstructen uit het moleculaire standaardinstrumentarium (zie bijlage I van het advies van de Commissie biotechnologie bij dieren).
2. De in het kader van deze vergunning toegestane biotechnologische handelingen bij dieren dienen binnen 5 jaar na dagtekening van dit besluit te zijn verricht.

3. Bij de in het kader van deze vergunning toegestane biotechnologische handelingen mogen in totaal maximaal 1500 muizen worden gebruikt voor het genereren van tien lijnen, waarbij gemiddeld 150 dieren per lijn mogen worden gebruikt.

Voorschrift 1

Het bij de werkzaamheden betrokken personeel dient van de bepalingen van deze vergunning op de hoogte te zijn.

Voorschrift 2

Indien zich (bij-)effecten voordoen, waardoor de gezondheid of het welzijn van de betrokken dieren ernstig benadeeld wordt, worden de dieren waarvan de gezondheid of het welzijn ernstig benadeeld wordt, onverwijld gedood. Van deze dieren wordt een pathologierapport opgesteld dat toegevoegd wordt aan het in voorschrift 4 genoemde logboek.

Voorschrift 3

Van (bij-)effecten die niet als beoogd of verwacht worden genoemd in de aanvraag van het Academisch Ziekenhuis Leiden te Leiden van 11 mei 2007 met de aanvullingen hierop van 29 mei 2007 en 16 juli 2007 en derhalve onverwacht zijn, en waardoor de gezondheid of het welzijn van de betrokken dieren ernstig wordt benadeeld, wordt onverwijld door middel van een aangetekend schrijven aan de Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit melding gemaakt, onder vermelding van het nummer van deze vergunning, het gebruikte genconstruct en de waargenomen onverwachte effecten.

Tevens dienen de betrokken dieren conform voorschrift 2 onverwijld te worden gedood en dient er van deze dieren een pathologierapport opgesteld te worden dat toegevoegd wordt aan het in voorschrift 4 genoemde logboek.

Voorschrift 4

1. Gedurende het uitvoeren van de in beperking 2, eerste lid, beschreven handelingen en gedurende het onderzoek dat door de vergunninghouder met de vervaardigde genetisch gemodificeerde dieren wordt verricht, wordt een logboek of database als bedoeld in de "Code of Practice, welzijnsbewaking van proefdieren" van de Voedsel en Waren Autoriteit bijgehouden.
2. Het logboek of de database, beschreven in het eerste lid, dient aanwezig te zijn in de inrichting waar de betrokken dieren gehuisvest zijn.
3. Het logboek of de database, beschreven in het eerste lid, omvat tenminste de volgende gegevens:
 - het aantal dieren gebruikt bij de biotechnologische handeling;
 - het aantal dieren dat de genetische modificatie (chimaera en transgenen) bezit;
 - gegevens met betrekking tot de algemene gezondheids- en welzijnstoestand van de bij het onderzoek betrokken dieren, te weten: de eetlust, het gewichtsverloop, het gedrag van de dieren, en gegevens met betrekking tot eventuele opvallende kenmerken of afwijkingen van de genetisch gemodificeerde dieren (chimaera en transgenen).
4. De vergunninghouder is verplicht aan toezichthoudende ambtenaren op hun verzoek inzage te verlenen in het logboek of de database.

Een belanghebbende kan tegen dit besluit beroep instellen bij het College van Beroep voor het bedrijfsleven. Het beroepsschrift moet - vergezeld van een afschrift van dit besluit - binnen zes weken na de dag waarop het besluit ter inzage is gelegd worden verzonden naar:

Het College van Beroep voor het bedrijfsleven

Postbus 20021

2500 EZ Den Haag.

Voor de behandeling van het beroepsschrift is een griffierecht verschuldigd, dat voor natuurlijke personen € 211,- bedraagt en voor andere dan natuurlijke personen € 422,- bedraagt.

Op grond van artikel 72, aanhef en onder d, Gezondheids- en welzijnswet voor dieren bestaat in ieder geval de bevoegdheid tot onmiddellijke schorsing, intrekking of wijziging van deze beschikking indien wordt gehandeld in strijd met de aan deze vergunning verbonden voorschriften of met de beperkingen waaronder deze vergunning is verleend.

's-Gravenhage, 19 oktober 2007

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN
VOEDSELKwaliteit,
Voor deze:
DE WND. DIRECTEUR-GENERAAL,

mr. J.P. Hoogeveen MPA

Bijlage I bij besluit RBD0201(L03)

Gelezen de aanvraag van het Academisch Ziekenhuis Leiden te Leiden van 11 mei 2007 met de aanvullingen hierop van 29 mei 2007 en 16 juli 2007 met het verzoek om een vergunning als bedoeld in artikel 66, eerste lid, onderdeel a en b, van de Gezondheids- en welzijnswet voor dieren, in het kader van het Besluit biotechnologie bij dieren; gelet op het ontwerpbesluit van 24 augustus 2007.

Aan het besluit liggen de volgende feiten en overwegingen ten grondslag.

I. Aanvraag

De aanvraag en de aanvullende informatie hebben betrekking op:

- a) micro-injectie van DNA in de voorkern van een bevruchte eicel en introductie van DNA in de voorkern van een bevruchte eicel met behulp van virale vectoren;
- b) micro-injectie van (gemodificeerde) embryonale stamcellen in blastocysten;
- c) waarbij gebruik wordt gemaakt van de volgende genen en genconstructen:
 - genen die betrokken zijn bij herstel van schade in het DNA: RAD51C, DDB2-GFP, P53;
 - genen die een rol spelen bij de replicatie van beschadigd DNA en het ontstaan van mutaties: Rev7, Pol-kappa en Pol-èta;
 - genen die betrokken zijn bij veranderingen in de chromatinestructuur, modificatie en afbraak van eiwitten en de regulatie van de RNA-synthese na het ontstaan van schade in het DNA: SMARCA1, MTA2, EXOSC3;
 - genen die geïnduceerd worden door DNA schade: p21;
 - tevens zal gebruik gemaakt worden van genen en genconstructen uit het moleculaire standaardinstrumentarium (zie bijlage I van het advies van de Commissie biotechnologie bij dieren).
- d) de biotechnologische handelingen bij dieren zullen uitgevoerd worden gedurende een periode van acht jaar;
- e) bij dit onderzoek zullen maximaal 2000 muizen nodig zijn voor het genereren van tien lijnen;
- f) sommige lijnen zullen worden aangehouden, andere lijnen zullen behouden blijven door middel van cryopreservatie (invriezen) van embryo's en sperma. Dieren, embryo's en sperma zullen desgewenst aan andere onderzoekers ter beschikking worden gesteld.

Het onderzoek richt zich op het verkrijgen van inzicht in de functie van genen die betrokken zijn bij het herstel van DNA-schade bij de mens. Het DNA bevat de code waarin alle erfelijke eigenschappen van een organisme zijn vastgelegd. Door bijvoorbeeld blootstelling aan zonlicht, straling of chemische stoffen kan het DNA beschadigen. De meeste organismen beschikken over mechanismen om DNA-schade op te sporen en te herstellen. Wanneer de DNA-schade niet of onvolledig hersteld wordt, kunnen er mutaties (veranderingen) in het DNA ontstaan. Deze mutaties kunnen aanleiding geven tot het ontstaan van ziekten. Mutaties in het DNA van geslachtscellen kunnen bijvoorbeeld leiden tot erfelijke ziekten en mutaties in genen die betrokken zijn bij de regulering van de celdeling kunnen leiden tot kanker. Xeroderma pigmentosum en Cockayne Syndroom zijn voorbeelden van ziekten waarbij sprake is van een defect in genen die betrokken zijn bij het opsporen en herstellen van DNA-schade. Mensen met de ziekte Xeroderma pigmentosum zijn extreem gevoelig voor ultraviolet licht, vooral voor zonnestraling en hebben een verhoogde kans op huidkanker. Het Cockayne Syndroom is een ziekte waarbij kinderen vanaf het eerste levensjaar langzaam stoppen met groeien en versnel oud worden.

Op korte termijn richt het onderzoek zich op het genereren van genetisch gemodificeerde muizen met een defect in genen die betrokken zijn bij het herstel van DNA-schade. Op lange termijn richt het onderzoek zich op het verwerven van een beter inzicht in de rol van genen en processen die betrokken zijn bij het herstel van DNA-schade. De verworven inzichten kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe behandelmethoden en de verbetering van bestaande behandelmethoden voor kanker en ziekten waarbij DNA-herstelprocessen niet goed functioneren.

II. Procedure

De procedure is conform en krachtens het bepaalde in het Besluit biotechnologie bij dieren uitgevoerd.

Overzicht van de procedure

| | |
|------------|---|
| 11-05-2007 | Ontvangst aanvraag |
| 06-06-2007 | Publicatie ontvangst van de aanvraag |
| 14-05-2007 | Eerste verzoek aanvullende informatie aanvrager |
| 29-05-2007 | Ontvangst aanvullende informatie |
| 07-06-2007 | Tweede verzoek aanvullende informatie aanvrager |
| 16-07-2007 | Ontvangst aanvullende informatie |
| 17-08-2007 | Ontvangst advies van de Commissie biotechnologie bij dieren |
| 24-08-2007 | Ontwerpbesluit |
| 30-08-2007 | Publicatie ontwerpbesluit |
| 17-09-2007 | Hoorzitting |

III. Ingewonnen advies

Het ontwerpbesluit is genomen op basis van de aanvraag met de aanvullingen hierop en het advies van de Commissie biotechnologie bij dieren (verder: de Commissie) van 17 augustus 2007, kenmerk CBD/07.175/RT.

Na publicatie van het ontwerpbesluit is er op 17 september 2007 door de vergunningverlener een hoorzitting georganiseerd waarbij een gedachtewisseling over het ontwerp van het besluit heeft plaatsgevonden en eenieder in de gelegenheid is gesteld tot het mondeling inbrengen van zienswijzen daartegen. Het verslag van deze hoorzitting is bijgevoegd (bijlage II).

Er zijn tegen dit ontwerpbesluit geen zienswijzen ingediend. Het besluit verschilt derhalve inhoudelijk niet van het ontwerpbesluit. Wel is het besluit op enkele punten redactioneel aangepast.

Samengevat meent de Commissie: “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” van het advies van de Commissie). De korte termijn doelstelling en de lange termijn doelstelling worden door de Commissie beide in de afweging betrokken.

Wetenschappelijk acht de Commissie het onderzoek van belang, omdat inzicht kan worden verkregen in de wijze waarop DNA-schade herstelprocessen verlopen.

Het onderzoek is maatschappelijk van belang, omdat de verworven inzichten kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe en verbeterde therapieën voor kanker en voor ziekten waarbij DNA herstelprocessen niet goed functioneren. Verbeterde therapieën en preventieve strategieën zijn van groot belang voor het welzijn en de gezondheid van een groot aantal patiënten.

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 Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO), het KWF, het AICR en de EU. 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 is 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 is, met de aanvrager, van oordeel dat er geen reële alternatieven voorhanden zijn, omdat de precieze rol die bepaalde genen spelen bij het in stand houden van de integriteit van de erfelijke informatie en het voorkomen van mutaties, voor een belangrijk deel alleen in genetische gemodificeerde diermodellen kan worden onderzocht. Dit is bijvoorbeeld het geval wanneer men de gevolgen van toediening van schadelijke stoffen of van UV-straling op de huid wil onderzoeken.

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 het dier 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 in bepaalde gevallen ernstig zou kunnen worden geschaad, maar dat de kans dat dat gebeurt naar verwachting klein is. De Commissie wil benadrukken dat de onderzoekers de dieren daarom intensief dienen te observeren en, in het geval ernstig 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 eveneens ernstig zou kunnen worden aangetast, omdat als gevolg van de genetische modificaties die men in dit onderzoek wil aanbrengen een deel van de dieren vatbaarder zou kunnen worden voor het ontwikkelen van tumoren en versneld zou kunnen verouderen.

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 verkrijgen van inzicht in de precieze rol van bepaalde genen bij DNA-schade herstelprocessen. Op termijn zouden deze inzichten kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe en verbeterde therapieën voor kanker en ziekten die het gevolg zijn van mutaties in DNA-schade herstelgenen.

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.”

De Commissie adviseert (...) een vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden:

- de dieren dienen indien ernstig ongerief ontstaat onverwijd 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 beperkingen:

- de biotechnologische handelingen mogen worden uitgevoerd gedurende vijf jaar na afgifte van de vergunning;
- voor het genereren van ten hoogste 10 genetisch gemodificeerde lijnen mogen gemiddeld niet meer dan 150 dieren per lijn gebruikt worden.

De vergunningverlener deelt het standpunt van de Commissie en neemt dit advies over.

IV. Wettelijk kader en beoordeling

Een vergunning tot het verrichten van biotechnologische handelingen bij dieren kan op grond van artikel 66 van de Gezondheids- en welzijnswet bij dieren slechts worden verleend indien naar het oordeel van de Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit tegen de handelingen

1. geen ethische bezwaren bestaan en
2. de handelingen geen onaanvaardbare gevolgen hebben voor de gezondheid en het welzijn van dieren.

Op grond van artikel 66, vijfde lid, Gezondheids- en welzijnswet voor dieren kunnen aan een vergunning voorschriften worden verbonden en kan een vergunning onder beperkingen worden verleend.

Op grond van artikel 72, aanhef en onder d, Gezondheids- en welzijnswet voor dieren kan een vergunning in ieder geval met onmiddellijke ingang worden geschorst, gewijzigd of ingetrokken indien wordt gehandeld in strijd met de aan de vergunning verbonden voorschriften of met de beperkingen waaronder de vergunning is verleend.

Voorafgaand aan zijn beslissing op een aanvraag voor een vergunning dient de Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit de Commissie biotechnologie bij dieren als bedoeld in artikel 69 van de Gezondheids- en welzijnswet voor dieren te horen (zie onderdeel III, voorgaand).

De Commissie is van mening dat: “Bij de biotechnologische handelingen wordt gebruik gemaakt van twee gangbare technieken om gemodificeerde muizen te maken, namelijk enerzijds micro-injectie van DNA en/of injectie met virale vectoren in de voorkern van bevruchte eencellige eicellen (beperking 2, lid 1, sub a van het besluit: dit leidt tot een transgene muis) en anderzijds het aanbrenge van genetische veranderingen in de kern van embryonale stamcellen, waarna die stamcellen worden geïnjecteerd in een blastocyst (beperking 2, lid 1, sub b: dit leidt tot een knock-out of knock-in muis). De Commissie heeft bij eerdere vergunningaanvragen steeds uitvoerig beargumenteerd waarom deze handelingen voldoende vergelijkbaar zijn om ze binnen één vergunningaanvraag te behandelen (zie ook de toelichting op vraag 9 van het aanvraagformulier).”

Met betrekking tot de aantallen dieren is de Commissie van mening dat: “De aanvrager geeft in het aanvraagformulier bij vraag 12a/b aan 250 muizen nodig te hebben voor het generen van een lijn door middel van injectie van DNA in de voorkern van bevruchte eicellen. De aanvrager gaat er daarbij vanuit dat vijf founders nodig zullen zijn om uiteindelijk een lijn over te houden met het juiste expressie niveau. Met name in gevallen waarin induceerbare en/of weefsel-specifieke expressie wordt nagestreefd kan een aantal van drie founders te weinig zijn.

De Commissie hanteert als stelregel dat in een goed geoutilleerd transgenenlaboratorium met ervaren medewerkers een **gemiddelde** van 150 dieren per lijn voldoende dient te zijn. Dat in bepaalde gevallen meer founders nodig zijn om tot een bruikbare lijn te komen zal de Commissie niet weerspreken. Het is echter ook duidelijk dat in andere gevallen (bijvoorbeeld bij de ES-cel technologie of bij gebruik van virale vectoren) veel minder dan 150 dieren nodig zijn. De Commissie adviseert dan ook om vergunning te verlenen voor het genereren van tien genetisch gemodificeerde lijnen, waarbij gebruik gemaakt mag worden van maximaal 1500 dieren.”

Met betrekking tot de duur van het onderzoek is de Commissie van mening dat: “Uit informatie van de aanvrager blijkt dat de biotechnologische handelingen verricht zullen worden gedurende een periode van minimaal acht jaar.

Het feit dat het in deze aanvraag voor een belangrijk deel om innovatief en exploratief wetenschappelijk onderzoek gaat, brengt met zich mee dat het erg moeilijk is om een project vooraf zo in fasen in te delen, dat exact aangegeven kan worden hoe lang de uitvoering van het in deze aanvraag voorgestelde onderzoek vergt. Het is op zichzelf dus begrijpelijk dat de aanvrager aangeeft dat de looptijd van het onderzoek onbepaald is, maar dat het onderzoek ten minste tot 2015 zal duren. Elke stap in het project leidt tot nieuwe inzichten die medebepalend zijn voor de volgende stappen die men gaat zetten. Bovendien worden in de wetenschappelijke literatuur en tijdens congressen voortdurend nieuwe ontwikkelingen bekend gemaakt op basis waarvan onderzoekers beslissingen nemen over de exacte richting waarin hun project wordt voortgezet. Zo kan op een bepaald moment blijken dat het niet langer zinvol is om een bepaalde lijn te maken, omdat andere onderzoekers ontdekten dat onderzoek in die richting niet de gewenste resultaten oplevert. Ook kan op die manier bijvoorbeeld blijken dat het beter is om een bepaalde transgeen induceerbaar te maken. Wil men de mogelijkheid houden om op basis van de eigen resultaten en die van anderen gerichte vervolgstappen te maken, dan is het niet goed mogelijk om vooraf tot in detail te plannen welke lijnen wanneer gemaakt gaan worden en een noodzakelijke minimumduur voor de vergunning aan te geven. Het maken van een lijn vergt tussen de 10 en de 27 maanden. In veel gevallen zal het zo zijn dat naar aanleiding van de resultaten die met een bepaalde lijn zijn geboekt een nieuwe lijn gemaakt wordt. Al het voorgaande in aanmerking nemende is de Commissie van mening dat in eerste instantie een duur van de vergunning van vijf jaar een redelijke en werkbare periode is waarbinnen voldoende van de korte termijn doelstelling kan worden gerealiseerd om een beoordeling van een vervolgaanvraag mogelijk te maken. Indien de duur van de vergunning ingeperkt wordt, dan mag namelijk een vervolgaanvraag verwacht worden. Bij een nieuwe vergunningaanvraag zal op grond van de dan behaalde resultaten beoordeeld moeten worden of de claims met betrekking tot de haalbaarheid van de doelstellingen voldoende realistisch zijn. Ook zal dan opnieuw bezien worden of de verwachtingen die zijn uitgesproken met betrekking tot de gevolgen van de modificaties voor de dieren juist waren. Het project waar het hier om gaat is daarnaast dermate veelomvattend dat er

na enige tijd geoordeeld dient te worden over de voortgang en de richting waarin het zich verder gaat bewegen.

Als aanvullend argument voor het beperken van de duur van de vergunning voert de Commissie aan dat de wijze waarop transgene dieren gegenereerd worden zich naar verwachting de komende jaren verder zal ontwikkelen. Dat is althans in de afgelopen jaren het geval gebleken.

Concluderend meent de Commissie dat gelet op de wijze waarop het onderzoek in deze tak van de wetenschap wordt uitgevoerd en gepland, gelet op de te verwachten ontwikkelingen in het onderzoek en gelet op de snelle ontwikkeling in de techniek aangaande de biotechnologische handelingen bij dieren, geen vergunning afgegeven moet worden voor een periode van acht jaar of eventueel nog langer. Al deze ontwikkelingen kunnen ook gevolgen hebben voor de ethische toetsing van de handelingen. De Commissie adviseert op grond van bovenstaande argumenten de duur van de vergunning te beperken tot vijf jaar.

De Commissie wijst er daarbij op dat de vergunning van de aanvrager betrekking zal hebben op een beperkt aantal lijnen en genconstructen. De lijnen mogen uitsluitend gemaakt worden in het kader van het project en voor de doelstelling die in dit advies vermeld zijn. Het gaat om een nauwkeurig omschreven onderzoeksvraag en ook de strategie die gehanteerd zal worden is precies omschreven. Het is dus niet zo dat de aanvrager gedurende vijf jaar “carte blanche” krijgt voor het maken van genetisch gemodificeerde dieren. De Commissie meent dat het verstandig is om de aanvrager de tijd te gunnen om zorgvuldig te overwegen of en wanneer hij in het kader van dit project een bepaalde lijn wil maken. Daarmee kan bijvoorbeeld voorkomen worden dat de aanvrager zich gedwongen ziet om in een vroeg stadium van het project alle lijnen te maken, waarna vervolgens zou kunnen blijken dat één of enkele van die lijnen bij nader inzien niet nodig zijn.”

Deze conclusies en overwegingen van de Commissie worden onderschreven en overgenomen door de vergunningverlener.

Ad 1. Toetsing op ethische bezwaren

Het oordeel of ethische bezwaren bestaan is afhankelijk van de (deels samenhangende) beantwoording van de volgende vragen:

1. Is de doelstelling van het onderzoek zodanig belangwekkend dat een opheffing van het verbod op het verrichten van biotechnologische handelingen bij dieren in principe acceptabel kan zijn?
2. Bestaat er een reëel alternatief voor het onderzoek?
3. Indien de handeling op korte of langere termijn negatieve effecten heeft of kan veroorzaken (aantasting van de integriteit van dieren, gevolgen voor individuele dieren, gevolgen voor gezondheid en welzijn van mensen), zijn deze effecten - in het licht van het belang van het onderzoek - zodanig dat de mogelijke gevolgen onaanvaardbaar zijn?

Beoordeling

Ten aanzien van de doelstelling is de Commissie ondermeer van mening: “Het onderzoek van de aanvrager richt zich op het bestuderen van processen die bij de mens een rol spelen bij het herstellen van schade aan het DNA, de moleculaire drager van de erfelijke informatie. Als gevolg van allerlei omgevingsinvloeden, zoals zonlicht, straling en chemische stoffen treden bij mensen en dieren voortdurend beschadigingen op van het DNA. Het kan gaan om chromosoombreuken (dubbelstrengsbreuken) en om subtiele chemische veranderingen van de bouwstenen van de erfelijke informatie (de genen en de basen die die genen vormen). Die genen bevatten de informatie die nodig is voor de vorming van eiwitten die een rol spelen bij het verloop van allerlei processen in het lichaam. Ook subtiele schade aan genen kan leiden tot een verandering in de structuur van die eiwitten, waardoor ze ofwel helemaal niet meer functioneren of anders functioneren. De mutaties kunnen leiden tot erfelijke ziekten, als deze mutaties zich voordoen in de geslachtscellen, en tot kanker in die gevallen waarin de mutaties zich bevinden in genen die betrokken zijn bij het reguleren van de celdeling. Ook kunnen mutaties in genen die betrokken zijn bij DNA-schade herstelprocessen bijdragen aan een versnelde veroudering. Elk organisme beschikt in principe over meerdere mechanismen om schade in het DNA op te sporen en te herstellen. Hoe belangrijk deze mechanismen zijn blijkt vooral bij mensen die lijden aan een aantal syndromen

waarbij versnelde veroudering en een verhoogde kans op kanker optreedt. Bij deze syndromen (bijvoorbeeld xeroderma pigmentosum en Cockayne syndroom) is sprake van defecten in het opsporen en herstellen van DNA-schade.

De aanvrager doet reeds vele jaren onderzoek naar verschillende vormen van DNA-schade en de genen die betrokken zijn bij de processen waarbij deze schade hersteld wordt. Hij doet dit met name door genen waarvan bekend is, of vermoed wordt, dat deze betrokken zijn bij die processen verhoogd of verlaagd tot expressie te brengen.

De aanvrager heeft in de afgelopen jaren onderzoek gedaan naar processen waarbij in de cel op een gereguleerde wijze dubbelstrengsbreuken worden gevormd. Dit is onder andere het geval bij de vorming van geslachtscellen en bij de vorming van bepaalde bloedcellen die betrokken zijn bij de afweer. De chromosomen zijn gerangschikt in paren (bij de mens 23 paren). De paren worden bijeengehouden door een ritssluitingachtige structuur, het synaptonemale complex (SC). Bij de vorming van dit SC worden noodzakelijkerwijs een beperkt aantal dubbelstrengsbreuken veroorzaakt, die later weer worden gerepareerd. De aanvrager heeft de rol van het eiwit Sycp1 bij de vorming van het SC onderzocht.

De aanvrager heeft verder de rol onderzocht van twee zogenaamde translesie synthese (TLS) polymerases (Rev1 en Rev3). Deze zorgen ervoor dat beschadigd DNA niet zonder meer verdubbeld wordt, maar eerst wordt gerepareerd. Het ging met name om de vraag of de remming van deze TLS polymerases de cel gevoeliger maakt voor DNA beschadigende stoffen en om de vraag of de inductie ervan de cel juist ongevoeliger maakt voor DNA beschadigende stoffen. Een belangrijke bevinding was dat het mogelijk zo is dat volledige inactivatie van TLS ertoe kan bijdragen dat in kankercellen een alarmsysteem wordt aangezet dat ertoe bijdraagt dat de cel zichzelf elimineert. De aanvrager heeft verder onderzoek gedaan naar de rol van het DDB2 gen bij een bepaalde vorm van de ziekte Xeroderma pigmentosum. De DNA schade die deze patiënten oplopen als gevolg van een verhoogde gevoeligheid voor UV-licht wordt gerepareerd door een proces dat nucleotide excisie reparatie (NER) genoemd wordt. De aanvrager heeft aangetoond dat het gen DDB2 betrokken is bij dit proces. Het blijkt dat muizen waarbij dit gen is uitgeschakeld een verhoogde gevoeligheid hebben voor huidkanker en dat muizen waarbij dit gen verhoogd tot expressie wordt gebracht juist minder huidkanker optreedt.

De Commissie meent dat de resultaten van het onderzoek tot op heden van belang zijn, omdat zij licht werpen op de oorzaken van kanker en zouden kunnen bijdragen aan het vinden van therapieën voor kanker en voor ziekten waarbij DNA herstel mechanismen niet goed functioneren. De aanvrager wil nu dit onderzoek voortzetten door de rol van een aantal andere genen bij deze processen te onderzoeken.

Op korte termijn gaat het de aanvrager erom genetisch gemodificeerde muizen te genereren die een al dan niet subtiele mutatie hebben van één of meerdere genen die betrokken zijn bij deze processen. Op lange termijn kan het inzicht dat daardoor verkregen wordt in het verloop van deze processen bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe vormen van behandeling tegen kanker en ziekten waarbij DNA herstelprocessen niet goed functioneren.

Het inzicht dat kan worden verkregen in de wijze waarop DNA-herstelprocessen verlopen is vanuit wetenschappelijk oogpunt van belang.

Het onderzoek is maatschappelijk van belang, omdat de verworven inzichten kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe en verbeterde therapieën voor kanker en voor ziekten waarbij DNA herstelprocessen niet goed functioneren. Verbeterde therapieën en preventieve strategieën zijn van groot belang voor het welzijn en de gezondheid van een groot aantal patiënten. Het onderzoek is van belang voor alle vormen van kanker.”

Ten aanzien van de beschikbaarheid van reële alternatieven overweegt de Commissie ondermeer: “De aanvrager onderzoekt de functie van genen die betrokken zijn bij DNA-schade herstelprocessen uitgebreid in humane cellen en zoogdiercellen in kweek en in patiëntenmateriaal. Celkweken van cellen afkomstig van genetisch gemodificeerde muizen spelen in het onderzoek eveneens een belangrijke rol. Ook wordt gebruik gemaakt van eencellige organismen, zoals gist.

De precieze rol die deze genen spelen bij het in stand houden van de integriteit van de erfelijke informatie en het voorkomen van mutaties, kan echter voor een belangrijk deel alleen in diermodellen worden onderzocht. Dit is bijvoorbeeld het geval wanneer men de gevolgen van toediening van schadelijke stoffen of van UV-straling op de huid wil onderzoeken. Daarvoor is de context van een volledig organisme noodzakelijk. Het te gebruiken proefdier moet daarnaast zowel genetisch, biochemisch als fysiologisch voldoende op de mens lijken. Lagere organismen komen voor dit deel van het onderzoek niet in aanmerking. Muizen vormen dan, gezien hun overeenkomsten met de mens en gezien de beschikbaarheid van vele technieken om de dieren gericht genetisch te modificeren, een voor de hand liggende keuze.

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 bepaalde doeleinden is het genereren van genetische gemodificeerde dieren, in casu 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. (...) De Commissie wenst daarmee aan te geven dat doublures bij biotechnologische handelingen bij dieren zoveel mogelijk voorkomen dienen te worden.”

Ten aanzien van de aantasting van de integriteit overweegt de Commissie ondermeer: “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 tenminste een deel van de dieren met mutaties in de genen die betrokken zijn bij DNA-schade herstelprocessen een verhoogde gevoeligheid zal hebben voor het ontwikkelen van tumoren. Ook kan het voorkomen dat de dieren versneld verouderen. De Commissie meent dat bij deze verhoogde gevoeligheid voor het ontwikkelen van tumoren en bij het optreden van verouderingsverschijnselen op een voor muizen zeer jonge leeftijd sprake is van een ernstige aantasting van de integriteit. Dit is ook het geval als de muizen gehouden worden in omstandigheden waarin ze van deze genetische aanleg geen last hebben, omdat ze niet worden geconfronteerd met mutagene invloeden en tijdig worden gedood.

In die gevallen waarin de muizen als gevolg van de genetische modificatie onvruchtbaar worden is naar de mening van de Commissie eveneens sprake van een aantasting van de integriteit. Datzelfde is het geval wanneer een genetische modificatie op een dusdanige wijze interfereert met de embryonale ontwikkeling dat de dieren reeds als embryo sterven.

De Commissie concludeert, gelet op de genen die bij de biotechnologische handelingen zullen worden gebruikt, dat geconcludeerd mag worden dat bij tenminste een deel van de dieren sprake zal zijn van een ernstige aantasting van de integriteit.”

Het aantal bij de biotechnologische handelingen betrokken muizen bedraagt in totaal maximaal 1500 voor het genereren van tien lijnen. Het gebruik van dit aantal dieren wordt door de vergunningverlener, gelet op het belang van het onderzoek, acceptabel geacht.

Conclusie: Gelet op de bovenvermelde overwegingen van de Commissie, welke overwegingen door de vergunningverlener worden overgenomen, gelet op het doel van het beschreven onderzoek, gelet op het ontbreken van reële alternatieven, gelet op de niet op voorhand onaanvaardbaar geachte aantasting van integriteit van de dieren, gelet op het aantal dieren dat ten behoeve van het vervaardigen van de genetisch gemodificeerde muizen wordt gebruikt en gelet op de conclusie van de Commissie dat genoemde ethische bezwaren niet opwegen tegen het belang van de doelstelling van het onderzoek en derhalve niet onaanvaardbaar worden geacht – welke conclusie wordt onderschreven en overgenomen -, wegen de ethische bezwaren tegen het genereren van de genetisch gemodificeerde muizen en micro-injectie van DNA in de voorkern van een bevruchte eicel, introductie van DNA in de voorkern van een bevruchte eicel met behulp van virale vectoren en micro-injectie van (gemodificeerde) embryonale stamcellen in blastocysten niet op tegen het belang van de doelstelling van het onderzoek.

Ad 2. Toetsing op gezondheid en welzijn van dieren

Het oordeel of onaanvaardbare effecten op de gezondheid en het welzijn van dieren optreden wordt geveld op grond van een beoordeling van de mogelijke gezondheids- en welzijnsrisico's verbonden aan de voorgenomen werkzaamheden en is afhankelijk van de (deels samenhangende) beantwoording van de volgende vragen:

1. In welke mate wijzigen de biotechnologische handelingen de normale fysiologie van het dier?
2. Heeft de wijziging van de normale fysiologie van het dier naar verwachting negatieve gezondheids- en welzijnseffecten?
3. Indien de biotechnologische handelingen naar verwachting negatieve gezondheids- en welzijnseffecten kunnen hebben, zijn deze effecten zodanig dat de gevolgen - gelet op het belang van het onderzoek - onaanvaardbaar zijn?

Beoordeling

De Commissie overweegt ondermeer het volgende: “De aanvrager geeft aan dat de precieze gevolgen voor het fenotype lastig te voorspellen zijn. Op basis van de genen die onderwerp zijn van onderzoek en op basis van ervaringen in eerder onderzoek kunnen echter wel uitspraken worden gedaan over de veranderingen die verwacht mogen worden. In een enkel geval gaven genetische modificaties in het verleden aanleiding tot embryonale letaliteit, omdat de betreffende genen een cruciale rol spelen bij de embryonale ontwikkeling. Op dit moment zijn verschillende technieken beschikbaar om dat te voorkomen. Dit kan bijvoorbeeld door subtiele (punt)mutaties aan te brengen die er toe leiden dat de functie van het gen niet geheel verdwijnt. Ook kan men door middel van induceerbare mutaties of weefsel-specifieke mutaties voorkomen dat een bepaalde mutatie al tijdens de ontwikkeling en/of in het gehele lichaam tot expressie komt.

Uit eerder onderzoek van de aanvrager is gebleken dat mutaties in genen die betrokken zijn bij DNA-schade herstelprocessen meestal niet interfereren met een normale groei en ontwikkeling. Tegelijkertijd is echter duidelijk, bijvoorbeeld wanneer men kijkt naar bepaalde ziekten bij de mens die samenhangen met defecten in deze genen, dat niet uit te sluiten valt dat er verschijnselen optreden als groeistoornissen, een afwijkende bloedvorming, tumorvorming, versnelde veroudering en onvruchtbaarheid. Dit laatste heeft echter maar weinig of geen invloed op het welzijn van de muizen.

De Commissie concludeert dat als gevolg van de genetische modificaties ernstig ongerief op zou kunnen treden, maar dat de kans daarop niet groot is. Dieren die worden gebruikt in experimenten waarin ze worden blootgesteld aan stoffen en straling die tumoren induceren en dieren die worden gebruikt in verouderingsstudies, kunnen als gevolg van die experimenten wel ernstig ongerief ondervinden. Dat ze ernstig ongerief kunnen ondervinden in dergelijke

experimenten is mede het gevolg van de genetische modificatie. Het oordeel hierover valt onder de competentie van de Dierexperimenten Commissie (DEC).

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. De Commissie acht dit van belang voor het voortschrijdend inzicht bij alle betrokkenen.

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 gemiddeld circa 150 muizen betrokken zijn. Het aantal dieren dat wordt vermeld in deel I van het advies heeft betrekking op deze dieren.

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.

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."

Conclusie: De mogelijk optredende negatieve effecten op de gezondheid en het welzijn van de dieren in het kader van dit onderzoek worden, gelet op bovenstaande overwegingen van de Commissie, welke overwegingen door de vergunningverlener worden onderschreven en overgenomen, gelet op het doel van het beschreven onderzoek, gelet op het ontbreken van reële alternatieven, gelet op het aantal dieren dat ten behoeve van het vervaardigen van de genetisch gemodificeerde muizen wordt gebruikt en gelet op de conclusie van de Commissie dat de bezwaren op grond van de aantasting van de gezondheid en het welzijn van de dieren niet opwegen tegen het belang van het onderzoek, mits ernst en duur van de schade voor de dieren beperkt wordt, niet onaanvaardbaar geacht, mits de dieren gedood worden bij verdenking van ernstig leed (zie voorschrift 2 en het navolgende onder V).

De procedure is krachtens en conform het bepaalde in het Besluit biotechnologie bij dieren uitgevoerd. Door de aanvraag, de aanvullingen daarop en het advies van de Commissie heeft de vergunningverlener de nodige gegevens omtrent de relevante feiten en de af te wegen belangen verzameld. Tevens heeft hij er op toe gezien dat de advisering door de Commissie zorgvuldig heeft plaats gevonden. De vergunningverlener onderschrijft de argumenten van de Commissie en neemt deze over. Gelet op het bovenstaande is de vergunningverlener van mening dat er geen sprake is van handelingen die onaanvaardbare gevolgen hebben voor de gezondheid of het welzijn van dieren. De ethische bezwaren wegen niet op tegen het belang van de doelstelling van het onderzoek. Derhalve kan een vergunning verleend worden, onder de navolgende beperkingen en voorschriften.

V Beperkingen en voorschriften

Beperkingen

De bij beperking 1 en 2 gestelde beperkingen zijn in overeenstemming met het gestelde in de aanvraag en de aanvullingen hierop, behoudens dat de biotechnologische handelingen uitgevoerd mogen worden gedurende vijf jaar na afgifte van de vergunning en dat er in totaal maximaal 1500 muizen gebruikt mogen worden voor het genereren van tien genetisch gemodificeerde lijnen, waarbij gemiddeld 150 dieren per lijn mogen worden gebruikt.

In de overwegingen bij haar advies merkt de Commissie op dat door de aanvrager nauwlettend in de gaten gehouden dient te worden of er niet al, op het ogenblik dat de biotechnologische handelingen uitgevoerd gaan worden om een bepaalde muizenlijn te maken, een dergelijke muizenlijn elders (bijvoorbeeld in het buitenland) bestaat. Indien elders een relevante muizenlijn bestaat, is de Commissie van mening dat er een reëel alternatief bestaat en dient de aanvrager de houder van die muizenlijn te verzoeken om daarvan gebruik te mogen maken. De Commissie wenst daarmee aan te geven dat doublures in de biotechnologische handelingen bij dieren zoveel mogelijk voorkomen dienen te worden.

Vergunningverlener onderschrijft dat doublures in het verrichten van biotechnologische handelingen zoveel mogelijk voorkomen dienen te worden, maar is van mening dat het onnodig is dit onderdeel van het advies van de Commissie in de vorm van een beperking over te nemen.

De toets op het al dan niet aanwezig zijn van alternatieven voor de biotechnologische handelingen waarvoor een vergunning wordt aangevraagd dient éénmalig plaats te vinden en wel voorafgaand aan de verlening van een vergunning. Dit laat onverlet dat op grond van artikel 72, aanhef en onder d, Gezondheids- en welzijnswet voor dieren de bevoegdheid bestaat tot wijziging van een beschikking, indien na de verlening van de vergunning is gebleken van feiten en omstandigheden die, waren zij bekend op het moment van de verlening van de vergunning, aanleiding zouden zijn geweest om de aanvraag te wijzigen dan wel af te wijzen. Bovendien mag, op grond van artikel 10, eerste lid, aanhef en onder a, van de Wet op de dierproeven (Wod) een dierproef niet worden verricht indien naar de algemene kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, het doel ook kan worden bereikt door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt. Derhalve dient in het geval een te vervaardigen transgeen dier reeds beschikbaar is, daarvan gebruik gemaakt te worden. De vergunninghouder ex. artikel 2 Wod is daarnaast, op grond van artikel 10a Wod, verplicht dierproeven voor advies voor te leggen aan een dierenexperimentencommissie ex. artikel 18a Wod. Bij de beoordeling van een dergelijk verzoek dienen de meeste recente ontwikkelingen met betrekking tot de beschikbaarheid van de in het kader van een dierproef te vervaardigen genetisch gemodificeerde dieren betrokken te worden.

Voorschriften

Er worden vier voorschriften bij de vergunning gesteld.

Op grond van artikel 72, aanhef en onder d, Gezondheids- en welzijnswet voor dieren kan een vergunning ondermeer met onmiddellijke ingang geschorst of gewijzigd worden dan wel worden ingetrokken indien na de verlening van de vergunning is gebleken van feiten en omstandigheden die, waren zij bekend op het moment van de verlening van de vergunning, aanleiding zouden zijn geweest om de aanvraag te wijzigen dan wel af te wijzen.

Omdat veranderingen in de integriteit, de normale fysiologie en het functioneren van de proefdieren ten gevolge van het toevoegen van de genoemde genen niet met zekerheid te voorspellen zijn, wordt het - overeenkomstig het gestelde in de aanvraag en advies van de Commissie - van belang geacht dat de dieren die onnodig ernstig ongerief blijken te ondervinden worden gedood. De Commissie meent dat bij ernstig ongerief de dieren onverwijld dienen te worden gedood. De vergunningverlener onderschrijft dit advies. Hiertoe is voorschrift 2 opgenomen.

Omdat vergunningverlener meer inzicht wil krijgen in de aard van mogelijk optredend ernstig ongerief, is zowel voorschrift 2 als voorschrift 3 uitgebreid met de eis dat van de dieren die onverwijld gedood werden vanwege ernstig ongerief een pathologierapport dient te worden opgesteld. Dit pathologierapport dient toegevoegd te worden aan het logboek zoals bijgehouden wordt op grond van voorschrift 4, zodat het inzichtelijk is voor bevoegde ambtenaren van de controlerende instanties.

Daarnaast wordt het van belang geacht dat onverwachte effecten op de gezondheid of het welzijn van dieren gemeld worden. Hiertoe is voorschrift 3 opgenomen en dient de vergunninghouder, in overeenstemming met het advies van de Commissie, op basis van voorschrift 4 een logboek of een database als bedoeld in de “Code of Practice welzijnsbewaking bij proefdieren” van de Voedsel en Waren Autoriteit bij te houden. In het logboek of de database dienen gegevens over de gezondheids- en welzijnstoestand [eetlust, gewichtsverloop, het gedrag van de dieren en eventuele opvallende kenmerken of afwijkingen van de genetisch gemodificeerde dieren (chimaera's en transgenen)] doelmatig, dat wil zeggen inzichtelijk voor de controlerende instantie en met een zodanige regelmaat dat het verloop van de gezondheids- en welzijnstoestand weergegeven wordt, vermeld te worden.

Eveneens dient in het logboek vermeld te worden:

- het aantal dieren gebruikt bij de biotechnologische handeling
- het aantal dieren dat de genetische modificatie (chimaera's en transgenen) bezit.

Hierbij kan gebruik worden gemaakt van de “Code of Practice welzijnsbewaking van proefdieren” van de Voedsel en Waren Autoriteit (zie hoofdstuk 6) en indien gewenst kan ook gebruik gemaakt worden van de aantekeningen die reeds gemaakt dienen te worden op basis van artikel 15 Wod juncto artikel 10 Dierproevenbesluit, welke aantekeningen daartoe zodanig aangevuld dienen te worden dat alle voorgenoemde gegevens vermeld worden.

Opdat de beperkingen en voorschriften van deze vergunning nageleefd worden, wordt in voorschrift 1 bepaald dat het bij de werkzaamheden betrokken personeel van de bepalingen van deze vergunning op de hoogte dient te zijn.
