



20
19

ÅRSRAPPORT
DANMARKS 3R-CENTER

Danmarks 3R-Center

RRR

20
19

ÅRSRAPPORT
DANMARKS 3R-CENTER



INTRO	6
FORMANDENS FORORD	6
PROLOG	8
1 FORSKNING	10
FORSKNINGSPROJEKTER STØTTET AF DANMARKS 3R-CENTER I 2019	
Betydningen af burberigelse ved proteinmetabolismeforsøg	12
Genmodificering af mus uden behov for ekstensiv avl	14
Undersøgelse og analyse af den interne validitet inden for dansk præklinisk forskning	15
Optimering af oral glukose tolerance test (OGTT) i mus	16
Erklæring vedr. Joint European Funding Principles for Research Involving Animals	17
2 FORMIDLING	18
Hjemmeside	20
VidenskabsBar	21
Videnskaben på besøg	21
Læringsmesser	22
Naturmødet i Hirtshals	23
3 3R-AKTIVITETER PÅ NATIONALE FORSKNINGSinSTITUTIONER	24
Arbejdet med de 3R'er på LEO Pharma	26
4 FORSØGSDYRS- OG 3R-ARRANGEMENTER	30
Forsøgsdyrenes Dag	32
Dyrevelfærdsorganernes Årsmøde	36
FELASA	40
Danske Kræftforskningsdage	41
EUSAAT	42
Danmarks 3R-Centers symposium	43
5 INTERNATIONALT SAMARBEJDE	60
The European 3Rs centers Network	62
Charité	63
Sveriges 3R-Center	64
APPENDIX	66
Et pas til mus	68
Transport og metabolisme af svampemidler i den humane placenta	69
Ny avanceret blodinfektionsmodel	70
Oversigt over støttede projekter 2014-2019	72

FORMANDENS FORORD



KÆRE ALLE

2019 har været et godt år i Danmarks 3R-Center. Det årlige internationale symposium havde rekord i deltagerantal, og symposiet tiltrak også en hel del internationale gæster, som gerne vil dele deres viden med os og høre om vores aktuelle forskning. Det er glædeligt, at Danmarks 3R-Centers arbejde på den måde også kan komme uden for landets grænser.

3R-prisen gik i år til Thomas Bertelsen fra Novo Nordisk, som fik den for sit lange virke for forsøgsdyrene og for dem, som arbejder med forsøgsdyr. Især Thomas' arbejde og store engagement i *Culture of Care* har gjort et stort indtryk på bestyrelsen. Arbejdet med *Culture of Care* sætter også Danmark på verdenskortet inden for 3R-området. Jeg vil derfor benytte lejligheden til endnu en gang at ønske Thomas tillykke med prisen.

En tilbagevendende begivenhed er de årlige udmøntninger af forskningsmidler til 3R-området, hvor vi altid glæder os til at læse de mange ansøgninger, som afspejler stort engagement i området. Bestyrelsen ser meget gerne, at I fortsat indsender de mange gode og relevante forskningsansøgninger.

Danmarks 3R-Center blev etableret for forsøgsdyrenes skyld, hvorfor det giver god mening at arbejde for at fremme kendskabet til de 3R'er (*Replacement, Reduction og Refinement*) i forsøgsdyrsmiljøet. Forskningsmæssige fremskridt har givet nutidens forskere nogle muligheder, som forskere ikke havde før i tiden, hvorved de i langt højere grad end tidligere har mulighed for først at tænke i dyrefri metoder.

Vi har i Danmarks 3R-Center derfor formuleret et statement-papir, hvori vi beskriver dette forhold. I arbejdet fremover vil Danmarks 3R-Center således ikke udelukkende arbejde på at fremme kendskabet til de 3R'er i forsøgsdyrsmiljøet, men også arbejde på at fremme kendskabet til dyrefri metoder, så forskere, der sædvanligvis ville tænke i dyremodeller, opnår kendskab til andre metoder.

Vi har igen i år inviteret en ekstern virksomhed til at fortælle om deres arbejde med de 3R'er. I denne årsrapport kan I læse om 3R-aktiviteter hos Leo Pharma. Vi er meget glade for, at LEO-Pharma har takket ja til denne mulighed.

Jeg vil gerne benytte lejligheden til at takke mine bestyrelseskollegaer og sekretariat for et stort engagement i løbet af 2019. Det har været en fornøjelse at samarbejde med jer.

Sidst, men ikke mindst, vil jeg takke Dyrenes Beskyttelse, DOSO, LEO Pharma, Lundbeck, Novo Nordisk og Miljø- og Fødevareministeriet for deres støtte til Danmarks 3R-Center i 2019. Alle har i øvrigt meddelt, at de også de næste år vil støtte det danske 3R-center økonomisk, da de er tilfredse med centerets arbejde. Med denne støtte kan vi fortsætte med at skabe et førende miljø inden for formidling og anvendelse af de 3R'er til gavn for både forskning og forsøgsdyr.

Mange hilsener

Christine Nellemann

bestyrelsesformand i Danmarks 3R-Center

DANMARKS 3R-CENTER FINDER, AT DER ER BEHOV FOR EN **BREDERE FORSTÅELSE AF BEGREBET ERSTATNING AF DYREFORSØG**

Det er 60 år siden, at William Russell and Rex Burch introducerede de 3R'er i *The Principles of Humane Experimental Technique* (1959). Principperne har været særdeles succesfulde at forstå på den måde, at de i dag er en integreret del af lovgivningen omkring dyreforsøg i den vestlige verden, og at adskillige videnskabelige rapporter vurderer, at den informationsmængde, der i dag opnås pr. forsøgsdyr forbrugt, er langt større end tilfældet var i 1959, hvilket er det grundlæggende princip ved *Reduction*. Opstaldningen af forsøgsdyr er også blevet langt bedre, ligesom procedurerne er blevet langt mere skånsomme. Forsøgsdyrenes forhold er således i høj grad blevet forfinede (*Refinement*). Og en række rutine-tests inden for sikkerhedsvurdering af kemikalier og lægemidler er blevet erstattet af metoder, der ikke kræver dyr – dvs. *Replacement*.

I godkendelsesprocedurer for nye kemiske stoffer og lægemidler er der tillige sket en udvikling mod det dyrefri. OECD, der harmoniserer retningslinier for tests, har således optaget begrebet *Adverse Outcome Pathways* med guidelines for mekanistiske studier uden forsøgsdyr, og der er store forventninger til samarbejde omkring deling af forsøgsresultater for at opnå højeste vidensniveau.

Imidlertid har forskningen også ændret sig, og der efterspørges i dag langt flere forskningsresultater. Især

universiteternes grundlæggende forskning og industriens indledende udvikling af kandidater til nye lægemidler er steget i omfang. Disse former for forskning bygger i langt mindre grad på rutine-forsøg, hvor den samme forsøgsopstilling anvendes igen og igen. Det kræver derfor stadig megen forskning i dyrefri metoder og målrettede projekter for at de mere grundlagsskabende forsøg også kan erstattes af dyrefri metoder.

I den grundlæggende forskning og udvikling vil man som oftest tage udgangspunkt i et videnskabeligt spørgsmål, som man ønsker at få besvaret, hvorefter man fra bunden planlægger et forsøg, der kan besvare dette spørgsmål. I og med, at der naturligvis ikke er andre, der har besvaret det pågældende spørgsmål, så er der oftest ikke noget forsøg at lave et direkte alternativ til. Brugen af dyrefri metoder vil derfor i højere grad tage udgangspunkt i, om forskeren, og ikke mindst forskerens organisation, har flere ben at stå på, når et forskningsspørgsmål skal besvares. Herved forstås, at der ikke kun tænkes i dyreforsøg, men at hele paletten af forskningsmetoder, herunder også cellekulturer, computersimulering og tværgående analyser af forskningsdata, ses som et naturligt valg, når forskningsspørgsmål skal besvares.

Begrebet *Replacement*, som det blev defineret af Russell og Burch i 1959, dvs. som at man erstatter et

enkelt veldefineret forsøg med dyr med et tilsvarende veldefineret forsøg uden dyr, kan derfor i dag ikke ses som det eneste pejlemærke, hvis man set fra et overordnet perspektiv skal opnå mere viden med færre dyr i den mere grundlæggende del af forskningen. Der er derfor brug for at samfundet, de forskende institutioner og virksomheder, og ikke mindst Danmarks 3R-Center, i bredere forstand understøtter, at der eksisterer en infrastruktur til at besvare forsknings-spørgsmål uden brug af dyr, og at disse metoder er en grundlæggende del af tankesættet i en forskningsorganisation.

Danmarks 3R-Center har derfor sat sig et mål om i sit virke at forsøge at nå bredere ud, så man ikke udelukkende understøtter en positiv udvikling i de miljøer, hvor der anvendes dyr til forsøg, men at man tillige understøtter de miljøer, der, set ud fra et overordnet synspunkt, vil kunne tilbyde ekspertise og infrastruktur til besvarelse af forskningsspørgsmål på anden vis end ved dyreforsøg. En vision for dette vil være, at forskere fremover i deres planlægning ser en bred vifte af muligheder til besvarelse af deres specifikke forsknings-spørgsmål, og at man med tiden vil opnå et stigende erfaringsgrundlag, der gør, at dyreforsøg i mindre grad vil være den bedste måde at besvare det pågældende spørgsmål på.

Replacement vs dyrefri metoder

I forsøgsdyrsmiljøet synes der at eksistere en vis usikkerhed om begrebet *Replacement*. Det kan derfor synes relevant at forsøge at skabe klarhed omkring henholdsvis *Replacement* og *dyrefri metoder*.

Replacement:

Russell and Burch definerede *Replacement* således: *Replacement means the substitution for conscious living higher animals of insentient material.*

Danmarks 3R-Centers definition: *Replacement*/Erstatning af bevidste levende højere udviklede dyr med evnen til at opfatte ydre påvirkninger med materiale uden evne til at opfatte påvirkninger. Erstatning repræsenterer en erstatning af de forsøg, hvor der eksperimenteres på levende dyr, der er omfattet af dyreforsøgsloven, med forsøg, hvor der ikke anvendes hele, levende hvirveldyr.

Replacement er således en konkret erstatning af en forsøgsdyrmodel, hvorfor *Replacement* kun er en mulighed for en forsøgsdyrbruger. Det er kun i arbejdet med en dyremodel, at forsøgsdyrbrugeren er opmærksom på mulige alternativer (*Replacement*) til dyremodellen eller selv forsøger at udvikle et alternativ (*Replacement*) til sin forsøgsdyrmodel.

Hvis forskeren har held til at udvikle en sådan, og den i øvrigt opnår validering, er metoden nu at betragte som en dyrefri metode og dermed ikke længere være at betragte som *Replacement*.

Dyrefri metode:

Når en forsker står over for en forskningsopgave, som relaterer til dyr, mennesker eller miljø, bør denne vælge den bedste model, som er til rådighed – hvad enten det er en dyrefri metode eller en dyremodel (hvis der eksisterer et alternativ (*Replacement*) til dyremodellen, skal den selvfølgelig benyttes).

En eller flere dyrefri metoder kan supplere en eller flere dyremodeller, hvorved der anvendes færre forsøgsdyr. Hver enkelt metode/model giver svaret på mindre dele af den samlede forskningsopgave.

1



FORSKNING

En vigtig del af Danmarks 3R-Centers arbejde er at støtte 3R-forskningsprojekter i forbindelse med den årlige uddeling af forskningsmidler. En gang om året åbner 3R-centeret således op for en ansøgningsrunde, der giver mulighed for at opnå forskningsmidler til et forskningsprojekt, som på den ene eller anden måde har potentiale til at forbedre et område af forsøgsdyrsområdet vha. *Replacement, Reduction* eller *Refinement*.

FORSKNINGSMIDLER

3R-centeret varetager uddelingen af 1,5 millioner kr. årligt, som forskningsmidler inden for et eller flere af de 3R'er.

DER VIL BLIVE LAGT VÆGT PÅ PROJEKTERNES

- Kvalitet
- Gennemførlighed
- Relevans

HVEM KAN INDSENDE ANSØGNING OM STØTTEMIDLER?

Personer med en forskningsmæssig tilknytning til enten en organisation, institution eller virksomhed i Danmark.

Der kan søges op til 500.000 kr.

NB. Næste ansøgningsrunde (forskningsmidler for 2021) åbnes i løbet af sensommeren 2020.

Hold dig opdateret på 3R-centerets hjemmeside (3rcenter.dk) eller tilmeld dig Danmarks 3R-Centers nyhedsbrev.

FORSKNINGSPROJEKTER STØTTET AF DANMARKS 3R-CENTER I 2019

Danmarks 3R-Center modtog i alt 21 ansøgninger om forskningsmidler til 2019, hvoraf nedenstående tre projekter modtog støtte.



BETYDNINGEN AF BURBERIGELSE VED PROTEINMETABOLISMEFORSØG

Helle Nygaard Lærke (Aarhus Universitet)

For en bred vifte af ernæringsmæssige, farmakokinetiske og -dynamiske studier i både grundlæggende og anvendt ernærings- og biomedicinsk forskning er det nødvendigt at opstalde forsøgsdyr i metabolisembure. Det giver mulighed for nøjagtige målinger af foder- og vandindtag samt udskillelse af urin og fækalier. Den indskrænkede bevægelsesfrihed, brug af gitterbund, fravær af strøelse og burberigelse samt social isolation medfører imidlertid negative adfærdsmæssige og fysiologiske reaktioner hos dyrene.

Tidligere studier viser, at rotter foretrækker et bur med skjul, men en sådan berigelse er en udfordring på grund af risikoen for forstyrrelse af den kvantitative opsamling af fækalier og urin. I undersøgelser af kvælstofomsætning er der ydermere en øget risiko for tab af kvælstof på grund af ammoniakfordampning, hvis ikke urinen opfanges i syre.

I dette projekt vil det undersøges, om berigelse af stofskiftebure med skjul kan forbedre rotternes velfærd, uden det forstyrrer kvaliteten af de kvantitative data. Sådanne data er vigtige for at gennemføre forbedringer i ernærings- og biomedicinske undersøgelser, der involverer opstaldning af forsøgsdyr i metabolisembure.

GENMODIFICERING AF MUS UDEN BEHOV FOR EKSTENSIV AVL

Per Svenningsen (Syddansk Universitet)

Hjerte-kar-sygdomme rammer en stor del af befolkningen og kan skyldes ændringer af gener i nyrer og blodkar. Genmodificerede mus spiller en afgørende rolle for forståelsen af de underliggende sygdomsmekanismer og over de seneste 10 år er brugen af genmodificerede mus steget med 40%. Nye tal har dog vist, at hele 75% af de genmodificerede mus frembragt med konventionelle metoder aldrig indgår direkte i videnskabelige forsøg, men udelukkende bruges til at skabe og vedligeholde de genmodificerede musestammer gennem ekstensiv avl. Der ligger derfor et enormt potentiale til at reducere antallet af forsøgsmus, hvis genmodificerede mus kan skabes med alternative metoder, så den omfattende avl kan undgås.

Genmodificering kan skabes med adeno-associerede vektorer (AAV), som er virus-lignende partikler bestående af genetisk DNA-materiale omringet af en beskyttende proteinkappe. AAV er en sikker og effektiv måde at lave genmodificering i mus, men de nuværende AAV-varianter rammer primært leverceller og kan derfor ikke bruges, hvis man ønsker at ændre gener i nyrer og blodkar.

AAV-varianternes proteinkappe afgør, hvilke celler i kroppen, DNA-materialet bliver afleveret til. I dette

projekt benyttes et nyligt udviklet system til at danne nye former af AVV-proteinkappen og dermed lave AAV-varianter, der effektivt kan levere gen-materialet til celler i nyrer og blodkar. De nye AVV-varianter vil dermed kunne bruges til at opnå en dybere forståelse af mekanismerne, som ligger til grund for udviklingen af hjerte-kar-sygdom samtidigt med, at brugen af genmodificerede mus reduceres.

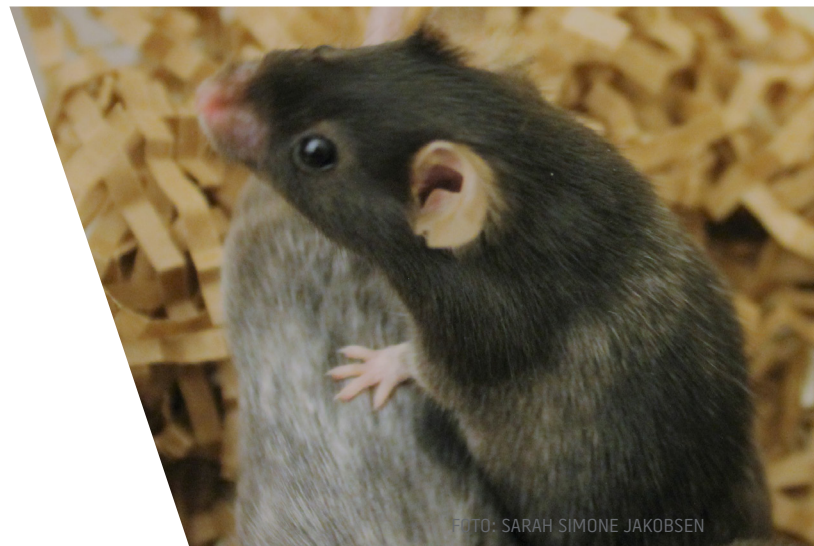


PHOTO: SARAH SIMONE JAKOBSEN

UNDERSØGELSE OG ANALYSE AF DEN INTERNE VALIDITET INDEN FOR DANSK PRÆKLINISK FORSKNING

Birgitte S. Kousholt (Aarhus Universitet)

Dyreforsøg kan være en vigtig forudsætning for videnskabelig fremgang og for at redde patientliv. På flere områder har den dyreeksperimentelle forskning dog vist sig at være i en såkaldt reproducerbarhedskrise. Det kan nemlig være vanskeligt at reproducere - altså genfinde - resultater fra tidligere dyreforsøg.

Det er der flere årsager til, men undersøgelser har påvist en række forhold, der kan introducere alvorlig bias i de dyreeksperimentelle studier. Bias er systematiske fejl, som skævrider forsøgsresultaterne. Tages der ikke højde for bias, påvirker det studierne og resultaterne fejltolkes. Ud over risikoen for, at resultaterne fejlagtigt forsøges reproduceret i humane studier, er den dårlige reproducerbarhed også en kilde til et unødigt "spild" af dyr.

Der findes retningslinjer for, hvordan man planlægger og rapporterer dyreeksperimentel forskning, så det lever op til høje standarder for både forskningskvalitet og ansvarlig forskningspraksis. Når man forbedrer forsøgets standarder, kan det medvirke til at reducere antallet af forsøgsdyr. Desværre er der kun begrænsede incitamenter til at følge retningslinjerne. Det kan skyldes, at forskningskvaliteten af de dyreeksperimentelle studier generelt ikke bliver belyst og formidlet. I Dan-

mark findes der ingen systematiske data, som belyser kvaliteten af den dyreeksperimentelle forskning.

Dette projekt klarlægger, via en evidensbaseret og systematisk metode, bias-begrænsende tiltag, der rapporteres i studierne. Det vil sige, i hvilket omfang studierne inddrager metoder, der nedbringer risikoen for bias. Derudover undersøges information om rapportering af 3R-tiltag, altså tiltag, der reducerer, forbedrer og erstatter dyreforsøg. Forskningsprojektets resultater kan medvirke til en målrettet 3R-indsats vedrørende dyreforsøgsdesign og udførelse ved at henlede opmærksomhed, blandt alle interessenter, på at nedbringe den type af dyreforsøg, der ikke i tilstrækkelig grad bruger bias-begrænsende redskaber.

Opmærksomheden vil også medvirke til at styrke dyreforsøgenes translationelle værdi. Det vil sige den værdi, som skal til for at omsætte viden fra dyreforsøgene til videnskabelig fremgang og til forbedret patientbehandling.

OPTIMERING AF ORAL GLUKOSE TOLERANCE TEST (OGTT) I MUS: DESIGN AF UDSTYR TIL FRIVILLIGT INDTAG AF SUKKEROPLØSNING SAMT STRESSFRI BLODPRØVETAGNING

Dorte Bratbo Sørensen (Københavns Universitet)

Danmarks 3R-Centers bestyrelse blev i forbindelse med ansøgningsrunden desuden opmærksomme på et spændende projekt, der var i sin spæde begyndelse omkring forbedrede forhold for mus inden for diabetesforskningen. Bestyrelsen besluttede, at tage kontakt til forskeren for at høre mere om projektet med en eventuel økonomisk støtte af første del af projektet for øje.

Bestyrelsen fandt projektet så relevant, at den besluttede sig for at støtte denne del af projektet med et mindre beløb. Det aftaltes, at en eventuel støtte af anden del af projektet kun kunne komme på tale i tilfælde af positive resultater fra første del. Dorte Bratbo Sørensen konkluderede således på første del af projektet:

"I diabetesforskning udføres ofte en oral glukose tolerance test (OGTT) på mus. OGTT indebærer bl.a. dosering med glukose (sukker)-opløsning via mavesonde, efterfulgt af en række blodprøver taget i halen på musene. Det er vist, at tunnelhåndtering af mus (dvs. at musene løftes og flyttes, mens de sidder i en lille tunnel) reducerer musenes generelle angstniveau og frygt over for mennesker. Formålet med dette projekt var at designe og afprøve to anordninger, som kunne medvirke til at gøre OGTT mere skånsom for musene.

Den første anordning blev konstrueret med det formål at gøre det muligt at tage blodprøver i musens hale, samtidig med at den forbliver i håndteringstunnen under hele forløbet. Anordningen fungerede efter hensigten og kan anvendes til flere størrelser standardhåndteringstunneler.

Den anden anordning blev udviklet med det formål at træne musene til at blive separeret i hjemmeburet og frivilligt spise den mængde glukose-opløsning, som normalt indgives med mavesonde ved en OGTT.

Desuden var det et krav, at musene spiste glukose-opløsningen i løbet af et minut. Tre forskellige anordninger blev testet hertil. Den første anordning bestod af to tunneler, og de to efterfølgende af en boks med henholdsvis 1 og 4 kamre. Anordningen med 4 kamre blev udvalgt som det design, der blev endeligt evalueret. I forbindelse hermed blev det også undersøgt, på hvilken måde, glukose opløsningen kunne gøres attraktiv for musene. Tre muligheder blev testet: Glukosen blev tilbudt musene enten som en ren opløsning eller blandet med enten usaltet jordnøddesmør eller Nutella.

Musene udviste den stærkeste præference for glukose-opløsningen, når den blev blandet i usaltet jordnøddesmør. Ren glukoseopløsning blev foretrukket frem for Nutella iblandet glukose opløsningen.

Musenes adfærd, når de blev adskilt, var dog ikke forenelig med æde-adfærd, så det var ikke muligt, at opnå det forventede indtag af jordnøddesmør/glukose blandingen inden for den afsatte tid.

Adskillige faktorer kan dog forbedres – herunder træningen af musene; både til anordningen og håndtering i forbindelse med dosering - og det kan derfor ikke afvises, at anordningen kan anvendes efter modificering til skånsom og frivillig dosering af glukose til mus i OGTT."

ERKLÆRING

JOINT EUROPEAN FUNDING PRINCIPLES FOR RESEARCH INVOLVING ANIMALS

Fælles europæiske principper for finansiering af forskning med forsøgsdyr

I løbet af de to seneste år har Danmarks 3R-Center taget kontakt til en række fonde i Danmark, som uddeler forskningsmidler til naturvidenskabelig og lægevidenskabelig forskning for at opfordre disse til at tilslutte sig det internationale *Joint European funding principles for research involving animals*.

Ved at tilslutte sig principperne udviser fondene et ansvar i forhold til brugen af forsøgsdyr, og er med til at understøtte transparens, god forskningspraksis, bedre dyrevelfærd i forskningen og bedre forskningsresultater. Nedenfor kan du se, hvem der har tilsluttet sig principperne.

Fælles europæiske principper for finansiering af forskning med forsøgsdyr

De tre principper går i korte træk ud på:

- At fondene anerkender deres rolle i at fremme videnskab af høj kvalitet, og at god dyrevelfærd og 3R er en del heraf.
- At fondene sikrer, at de kun finansierer forskning med brug af forsøgsdyr, hvis forskningen implementerer de tre R'er.
- At de europæiske fonde deler god praksis i forhold til at yde tilskud til forskning.
- At fondene medvirker til forbedring af dyrevelfærd og de videnskabelige resultater i den forskning, fondene bevilger penge til.
- At fondene stræber efter at sikre, at den finansierede forskning, så vidt muligt, er åben og tilgængelig.

Følgende fonde har tilsluttet sig principperne:

Danmarks 3R-Center
Danmarks Frie Forskningsfond
Danmarks Grundforskningsfond
Gigtforeningen
Hjerteforeningen
Kræftens Bekæmpelse
Lundbeckfonden

2



FORMIDLING

Også i 2019 prioriterede Danmarks 3R-Center dets formidlingsmæssige forpligtelser. Ud over centerets fortsatte fokus på en god hjemmeside valgte bestyrelsen i lighed med de forgående år at vægte *Videnskaben på Besøg* højt, idet Danmarks 3R-Center prioriterer formidlingen til skoleelever ganske højt af flere grunde: For det første er det vigtigt, at den generelle diskussion om forsøgsdyr tages på et oplyst grundlag, så eksempelvis en stillingtagen for eller imod forsøgsdyr har hold i virkeligheden. For det andet er det blandt skoleleverne, at vi finder kommende forskere, hvorfor Danmarks 3R-Center anser det som en fordel, at disse tidligt er blevet tilegnet viden om forsøgsdyr, dyrefri metoder og de 3R'er.

Danmarks 3R-Center har også deltaget i både Danmarks Læringsfestival og Naturmødet i Hirtshals for at promovere centerets undervisningsmateriale og for at skabe opmærksomhed om centerets generelle arbejde.

HJEMMESIDE

En vigtig brik i Danmarks 3R-Centers arbejde på at udbrede kendskabet til de 3R'er er centerets hjemmeside (3rcenter.dk). Fra hjemmesiden formidles viden på dansk og engelsk til både forsøgsdyrs- og alternativmiljøet samt interesserede borgere. Nedenfor præsenteres en oversigt over noget af det indhold, som kan være relevant for henholdsvis forskere, dyreteknisk personale (dyrepassere), borgere/skoleelever og politikere/interessenter.

Danmarks 3R-Centers hjemmeside

Forskere:

Nyheder fra 3R-verdenen

Information om relevante arrangementer (symposium, miniseminarer, dyrevelfærdsorganernes årsmøde mv.)

Nyhedsbreve

Forskningsmidler

Forskningsprojekter

3R-prisen

Ressourcer til at forbedre din forskning (eks. PRE-PARE)

Artikler om forsøgsdyr og dyreforsøg

Præsentationer fra 3R-centerets afholdte 3R-symposier

Vejledninger til implementering af EU-direktiv 2010/63/EU

Links til undervisningsressourcer (for kommende forsøgsdyrsbrugere)

Links til vævsdelingstjenester

Årsrapporter

Dyreteknikkere (dyrepassere):

Nyheder fra 3R-verdenen

Information om kommende arrangementer (symposium, miniseminarer, dyrevelfærdsorganernes årsmøde mv.)

Vejledninger til implementering af EU-direktiv 2010/63/EU

Links til Ressourcer specifikt for dyreteknikkere

Årsrapporter

Borgere/skoleelever:

Undervisningsmateriale om forsøgsdyr og de 3R'er

Faktuelle og basale oplysninger om forsøgsdyr:

- Hvad bruges forsøgsdyr til?
 - Hvor mange forsøgsdyr anvendes?
 - Hvilke dyr bruges som forsøgsdyr?
-

Politikere og interessenter:

Mål og målopfølgningsskemaer for Danmarks 3R-Center

Referater fra bestyrelsesmøder

Årsrapporter

VIDENSKABSBAR

En af Danmarks 3R-centers målsætninger for 2019 var at udbrede kendskabet til forsøgsdyr og de 3R'er til den brede befolkning. I 2019 afholdtes derfor arrangementet *VidenskabsBar – en uformel snak om videnskab* (3R-centeret har tidligere afholdt lignende arrangement under navnet *Videnskab med øl til*).

Trods en ny titel var konceptet det samme - et uformelt oplæg i hyggelige barrammer. Igen i år var det bestyrelsesmedlem i Danmarks 3R-Center, Axel Kornerup Hansen, som delte ud af sin viden om forsøgsdyr under foredragstitlen *Kunne det være lidt sjovere at være forsøgsdyr?* Her fortalte han bl.a. om, hvorfor det er nødvendigt, at der anvendes forsøgsdyr, hvad man kan gøre for at dyreforsøg bliver mere skånsomme og om, hvordan de en dag måske helt kan undværes.

VidenskabsBar blev afholdt to gange i løbet af 2019 i hhv. København og Odense. Arrangementerne blev afholdt i henholdsvis *Mikkellers Cafe Hyggestund* og *Beer and Bottle shop*, således at Axels oplæg kunne nydes med en kold øl. Begge arrangementer var velbesøgte, men imidlertid mest af folk, der på den ene eller anden måde relaterer sig til forsøgsdyr i enten deres studie eller arbejde.

Enkelte uden en professionel interesse i forsøgsdyrene valgte dog at høre oplægget, som de tilsyneladende fandt spændende, idet de blev og hørte det hele. Efterfølgende stillede folk spørgsmål til Axel, hvilket førte til en interessant debat.

Tilbagemeldingerne efter arrangementet var særdeles positive, og særligt de studerende fandt det spændende at høre om forsøgsdyr i de uformelle rammer.

VIDENSKABEN PÅ BESØG

UGE 39

Hvert år tilbyder nogle af 3R-centerets bestyrelsesmedlemmer foredrag i forbindelse med *Videnskaben på Besøg*, hvor især Peter Bollen har leveret en stor indsats, idet han hvert år besøger en lang række skoler med sit oplæg om forsøgsdyr og de 3R'er.

Peter præsenterer således eleverne for en lang række faktuelle oplysninger om forsøgsdyr – det værende sig antallet af benyttede dyr i Danmark, formålet med dyreforsøg, hvilke dyrearter, man anvender – ligesom han introducerede eleverne for 3R-konceptet. I 2019 holdt Peter sit oplæg for mere end 600 skoleelever på skoler i Jylland og på Fyn.

Danmarks 3R-Center overvejer at øge denne indsats i 2020, så endnu flere elever kan få et indblik i forsøgsdyrs- og 3R-verdenen. Arrangementet er desuden en god lejlighed til at promovere Danmarks 3R-Centers undervisningsmateriale om forsøgsdyr.

Videnskaben på Besøg

Videnskaben på Besøg er en foredragsordning, hvor forskere, studerende og andre, der arbejder med naturvidenskab, teknologi og sundhed, besøger skoler og fortæller om et naturvidenskabeligt emne med udgangspunkt i eget beskæftigelsesområde.



FOTO: UNSPLASH

LÆRINGSMESSER

Danmarks 3R-Center har i samarbejde med Videncenter for Dyrevelfærd (ViD), som i lighed med Danmarks 3R-Center hører hjemme i Fødevarestyrelsen og også har udviklet undervisningsmateriale, i 2019 deltaget i flere begivenheder for at promovere 3R-centerets undervisningsmateriale om forsøgsdyr og de 3R'er.

Det er ikke for meget at sige, at ViD's undervisningsmateriale om dyrevelfærd for henholdsvis 4.-6. klasse og 7.-10. klasse gik som varmt brød ved ovennævnte begivenheder. Danmarks 3R-Center havde, i modsætning til ViD, udelukkende udviklet et digitalt undervisningsmateriale til grundskolen, hvilket besværliggjorde promoveringen heraf. Det var således nemmere for ViD at skabe opmærksomhed for deres materiale ved at udlevere fysiske eksemplarer, som lærerne kunne tage med sig.

Erfaringen fra disse begivenheder har resulteret i, at Danmarks 3R-Center nu har fået trykt dets materiale til grundskolens 8.-10. klasse, hvilket forhåbentlig resulterer i, at endnu flere skoler tager materialet i anvendelse.

Promovering af undervisningsmateriale

- Danmarks Læringsfestival (Bella Centeret, marts 2019)
 - BigBang messen (Odense Congress Center, marts 2019)
 - Skolemessen (Aarhus Congress Center, april 2019)
 - Skoleledernes årsmøde (Bella Centeret, november 2019)
-



Som følge af den aktuelle situation omkring coronavirus ser Hjørring Kommune ingen anden mulighed end at aflyse årets Naturmøde (2020).

NATURMØDET I HIRTSHALS

23.-25. MAJ

Naturmødet i Hirtshals er en lidt anden størrelse end de ovennævnte læringsmesser. Formålet med Danmarks 3R-Centers deltagelse i naturmødet er i høj grad at udbrede kendskabet i offentligheden til forsøgsdyrsområdet og skabe opmærksomhed om centerets arbejde i forsøgsdyrenes tjeneste – og ikke udelukkende til centerets undervisningsmateriale.

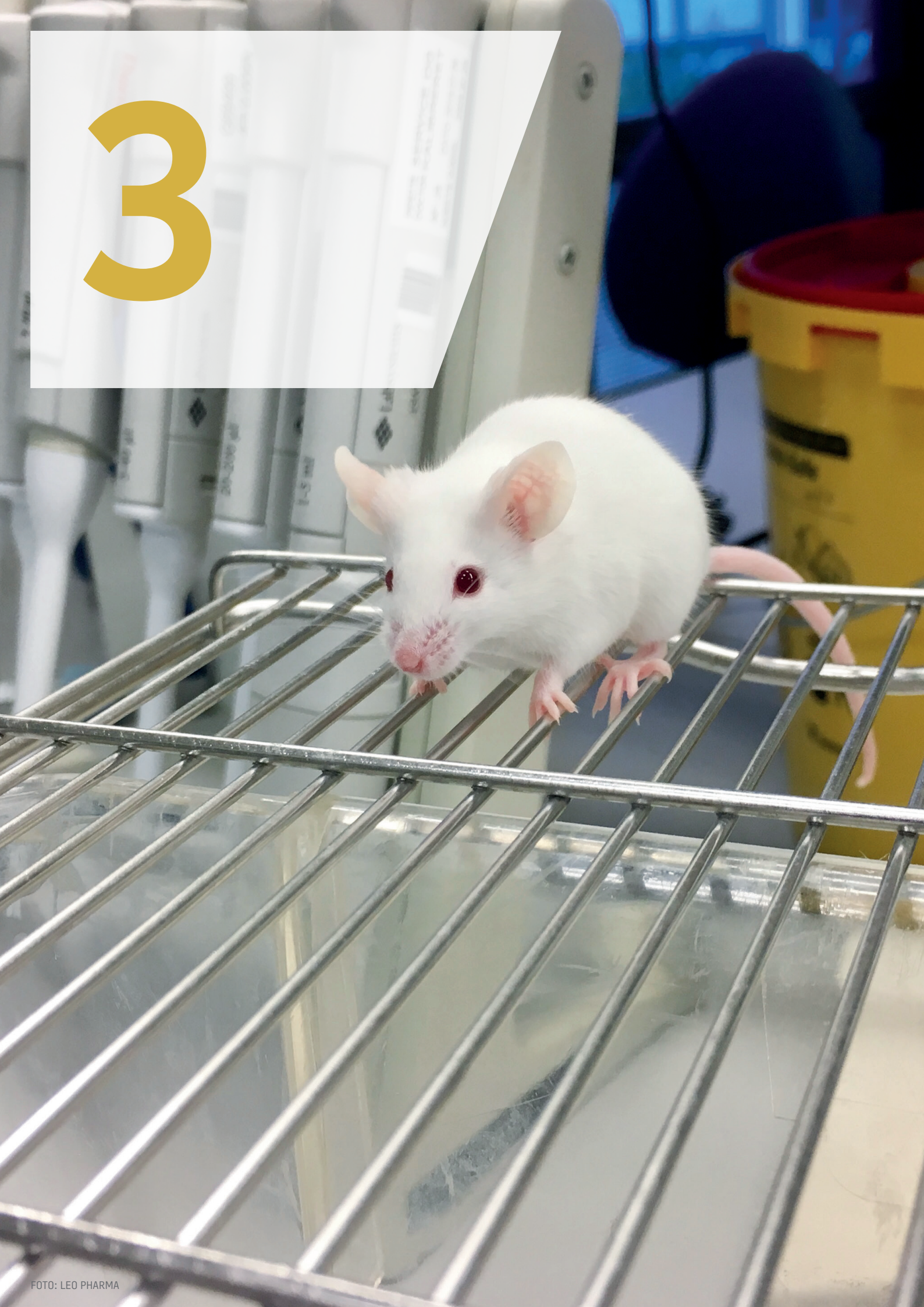
Danmarks 3R-Center deltog for anden gang i naturmødet i 2019. Naturmødets gæster kunne besøge Fødevarerstyrelsens stand på naturmødet og få en forsøgsdyrsnak med sekretariatsmedarbejderne fra 3R-centeret, hvilket mange benyttede sig af.

En af Naturmødets dage besøges af lærere og elever, hvilket er en god mulighed for at reklamere for centerets undervisningsmateriale om forsøgsdyr.

Naturmødet i Hirtshals

Naturmødet er et årligt nationalt folkemøde om og i naturen. Gennem tre dage omdannes Hirtshals til centrum for dansk naturdebat og naturoplevelser.

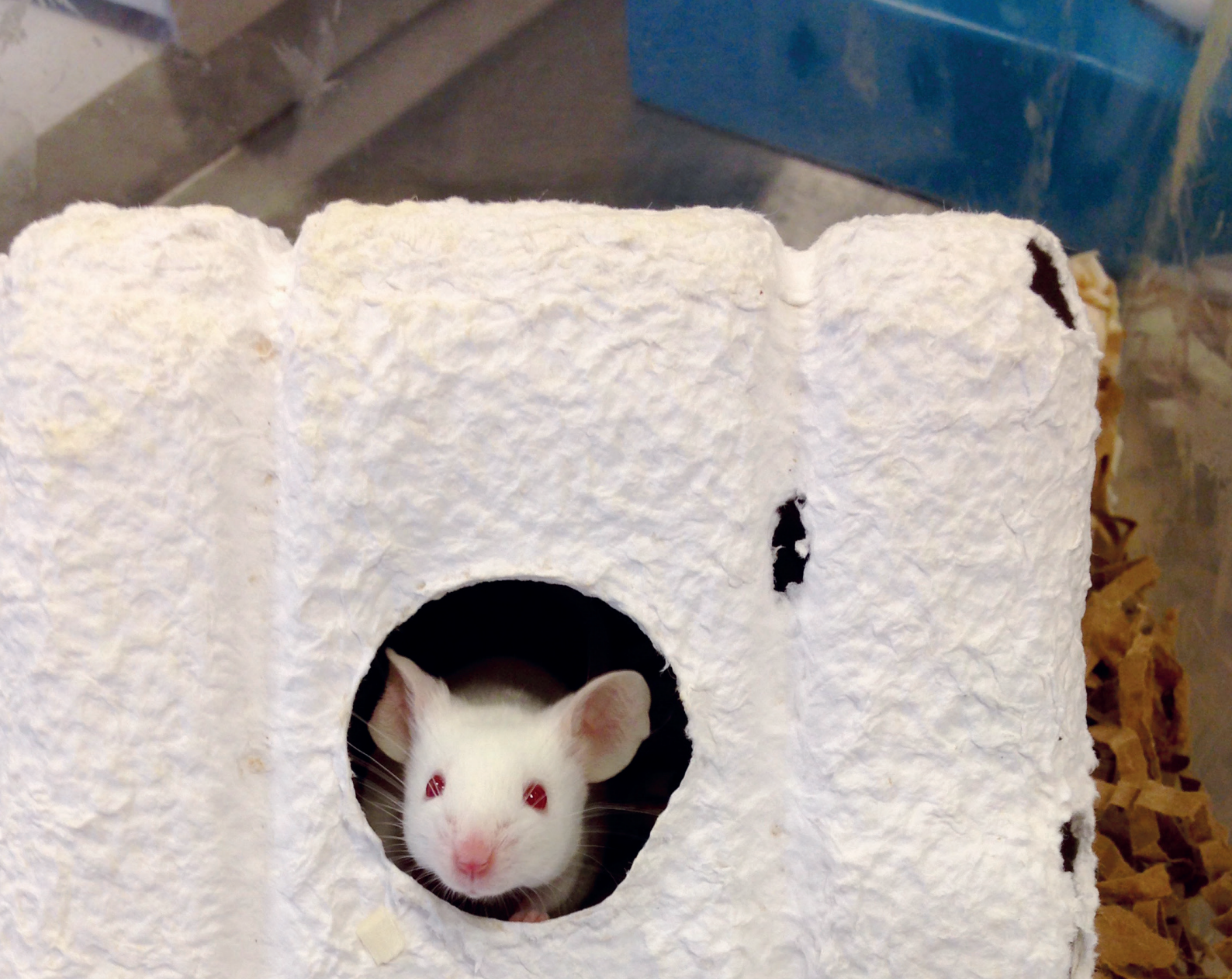
3



3R-AKTIVITETER PÅ NATIONALE FORSKNINGSINSTITUTIONER

De seneste år har vi bedt forskere fra en række eksterne forskningsinstitutioner om at fortælle om deres forskning og deres arbejde med de 3R'er. De seneste år har både Aarhus Universitet, Novo Nordisk, Danmarks Tekniske Universitet bidraget hertil, ligesom tre institutter hos Københavns Universitet bidrog med artikler i den seneste årsrapport.

I år er det LEO Pharma, som har ydet et bidrag til vores årsrapport.



Tidligere eksterne bidrag

Årsrapport 2015:

3R-aktiviteter på Aarhus Universitet

Årsrapport 2016:

3R-aktiviteter på Novo Nordisk

Årsrapport 2017:

3R-aktiviteter på DTU

Årsrapport 2018:

3R-indsats ved Institut for Husdyrvidenskab
(Aarhus Universitet)

Arbejdet med de 3R'er på Universitetshospitalet for
store husdyr (Københavns Universitet)

Vi bruger forsøgsdyr til at styrke behandlingen af para-
sitter i dyr og mennesker (Københavns Universitet)

NB. Du kan finde alle årsrapporterne her: www.3rcen-ter.dk/om-3r-centeret/aarsrapport/

ARBEJDET MED DE 3R'ER PÅ LEO PHARMA

På vegne af Research, **LEO Pharma: Kirstine Roepstorff og Janne Koch**

Hos LEO Pharma forsøger vi at integrere de 3R'er i hele lægemiddeludviklingsprocessen. Fra de tidlige stadier i medicinsk kemi anvender vi *in silico* (computerbaserede) værktøjer til at vurdere, om stoffer, vi har designet, er toksiske. Dette gøres via en erfaringsbaseret computerdatabase, der genkender toksiske strukturer i stoffer. Derved kan vi meget tidligt fravælge stoffer, der fx giver hjerteproblemer, inden de når at blive testet i dyr.

Senere i lægemiddeludviklingsprocessen tester vi potentielle lægemiddelkandidater/stoffer i cellebaserede systemer. Disse systemer er baserede på humane celler, som tilsættes stoffet i forskellige koncentrationer. Afhængig af den specifikke test kan vi vurdere, om stoffet er effektivt i forhold til den tilstand, vi ønsker at behandle, eller om stoffet har eventuelle skadelige bivirkninger. Desuden inkuberer vi stofferne med lever-fordøjelsesenzymer fra både rotter og mennesker for at vurdere, om et givent stof vil være stabilt længe nok i en organisme til at have den ønskede effekt.

Når et stof er nået gennem de ovennævnte trin, i det vi kalder *screeningskaskaden* for vores lægemiddelkandidater, bliver det først doseret til rotter i et såkaldt farma-

kokinetik studie for at vurdere halveringstiden/stabiliteten af stoffet i en hel organisme. Vi har gennem årene optimeret på vores farmakokinetik-modeller i både mus, rotter og marsvin, og kan nu i alle 3 arter nøjes med at tage såkaldte *capillary micro samples* (CMS) under disse studier. Dette er blodprøver på 10 µl, som tages fra halevenen i mus og rotter og fra v. saphena eller cephalica i marsvin. Det lave blodvolumen muliggør, at man fra et dyr kan tage op til 8 blodprøver over 24 timer og således få en fuld farmakokinetik-profil fra ét dyr.

CMS-teknikken er kun mulig, fordi vores bioanalyse/DMPK afdeling har udviklet en analyseteknik, hvor de ud fra 10 µl blod kan analysere koncentrationen af stoffet og dets metabolit. Vi prøver at inspirere andre forskningsinstitutioner til at implementere CMS-teknikken, da den både reducerer antallet af anvendte dyr i et forsøg og gør blodprøvetagningen mere skånsom. Desuden er vi ved at implementere urinopsamling via LabSand i forsøg, som alternativ til metabolisembure. Hvis vi får valideret denne metode, som alternativt til urinopsamling i metabolisembure, vil det være en stor forbedring af dyrevelfærden i disse forsøg, da opstaldning i metabolisembure anses for at være relativt belastende.

Hvis farmakokinetik-profilen af et stof er acceptabel, kommer det videre til de såkaldte *in vivo efficacy studier*, hvor det vurderes, om det kan reducere et fremprovokeret immunrespons i mus med tilstrækkelig effekt. Vi har gennem årene implementeret de 3R'er i videst muligt omfang i vores dyremodeller. Af eksempler kan nævnes, at flere af inflammationsmodellerne er afkortet i varighed fra 22 til 14 dage, da vi viste, at det såkaldte farmakologiske vindue kunne fremkaldes på kortere tid. Vi har indført godbidder (melorme, knuste majs eller solsikkekerne), som vi giver til dyrene efter forsøgsprocedurer, således at de distraheres fra evt. ubehag efter proceduren.

I det daglige arbejde med dyrene forsøger vi at tænke de 3R'er ind i alle aktiviteter (*Culture of Care*). Vi skifter altid dyrenes bure, når vi alligevel skal håndtere dem i forbindelse med et forsøg for ikke at stresser dem unødigt, og vi deler altid dyrene ud i de grupper, de skal gå i under forsøget ved hjemkomst, således at de ikke skal stresses yderligere ved at blive inddelt i nye grupper inden et forsøg.

Vi bestræber os også på, at dyrene fra start opstaldes i det rum, hvor forsøget skal foregå for at undgå unødige

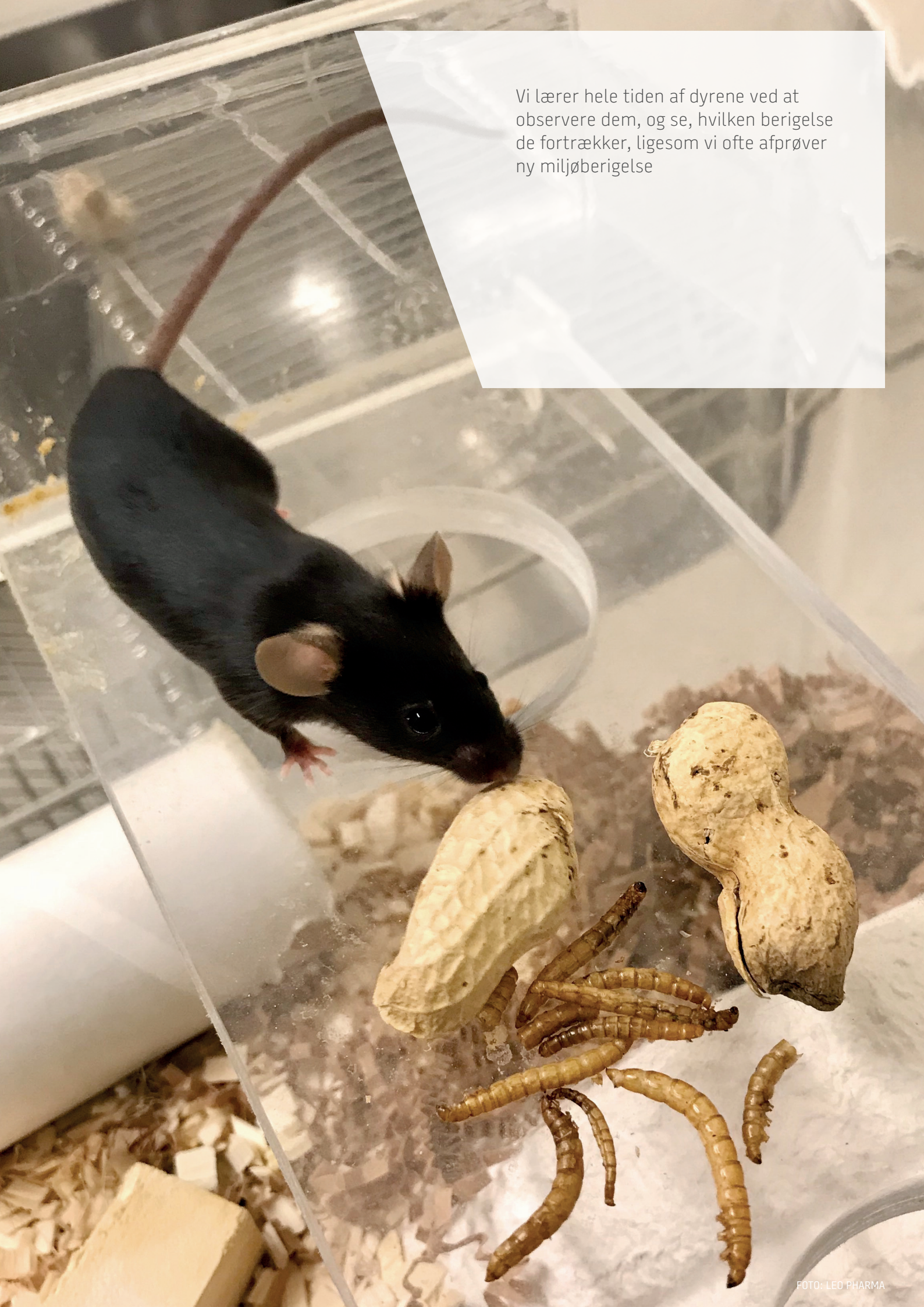
transport, og vi opstalter altid vores dyr i relativt små grupper for at mindske risikoen for slåskampe.

For at forbedre forholdene for vores rotter, har vi udviklet et nyt bur ved at modificere et traditionelt kaninbur. Det har resulteret i en markant forøget velfærd. Rotternes adfærd er blevet roligere, og vi observerer redebygningsadfærd, hvilket vi ikke tidligere har set hos vores hanrotter.

Vi lærer hele tiden af dyrene ved at observere dem, og se, hvilken berigelse de fortrækker, ligesom vi ofte afprøver ny miljøberigelse. Vi har fx observeret, at det er en stor berigelse for vores mus at klatre op i rør, som ophænges i burets låg.

På LEO Pharma er dyrevelfærd et fælles anliggende. Vi gør meget ud af, at alle, der er involverede i dyreforsøg, aktivt tager ansvar for at implementere 3R-principperne. Ud over den gavnlige effekt på dyrevelfærden, fremmer disse aktiviteter også medarbejdernes engagement og arbejdsglæde. Desuden tror vi, at god dyrevelfærd øger kvaliteten af vores forskningsdata, da forsøg på ustressede dyr under gode opstaldningsforhold mindsker variabiliteten mellem dyrene i grupperne og giver et bedre immunrespons hos dyrene.

Vi lærer hele tiden af dyrene ved at observere dem, og se, hvilken berigelse de fortrækker, ligesom vi ofte afprøver ny miljøberigelse



4



FORSØGSDYRS- OG 3R-ARRANGEMENTER

For at give et yderligere indtryk af den nationale og internationale udvikling på 3R-området beskrives i dette kapitel nogle af de arrangementer, som repræsentanter fra 3R-centeret enten har deltaget i, eller centeret selv har arrangeret.

FORSØGSDYRENE'S DAG, KØBENHAVN

24. APRIL

Forsøgsdyrenes Dag afholdes hvert år den 24. april for at sætte fokus på forsøgsdyrene og arbejdet for dels at reducere brugen af de levende dyr og dels forbedre forholdene for de dyr, som endnu bruges.

Forsøgsdyrenes Dag blev igen i år afholdt i et samarbejde mellem DOSO (Dyreværns-Organisationernes Samarbejds-Organisation) og Sektion for Eksperimentelle Dyremodeller (Københavns Universitet).

Temaet for årets møde var det såkaldte *væsentlig gavn kriterium*, som forudsætter, at et forsøg med dyr skal være til væsentlig gavn for at kunne finde sted.

I et af oplæggene gjorde Leif Røge Lund fra Dyreforsøgstilsynet rede for arbejdet i henholdsvis Rådet for Dyreforsøg og Dyreforsøgstilsynet, hvorfra Rådets diskussioner, om netop *væsentlig gavn*, kan være relevante at synliggøre i denne årsrapport.

Leif Røge Lund tog udgangspunkt i en række projekter, som Rådet havde vurderet til væsentlig gavn og dermed havde givet tilladelse til, ligesom han fortalte om baggrunden for afgørelserne. Sådanne diskussioner tager selvfølgelig sit udgangspunkt i den belastningsgrad, som dyr udsættes for i projektet, kontra forsøgets formål/gavn.

Et af projekterne drejede sig om anvendelsen af fisk og involverede infektionspatologiske og immunologiske forsøg. Formålet med projektet var sygdomsbekæmpelse, behandling og bekæmpelsesstrategier i akvakulturer. Resultaterne havde potentiale til at øge dyrevelfærden i produktionen, mindske dødelighed og økonomiske tab i dambrugserhvervet, ligesom resultaterne kunne reducere miljøbelastningen og anvendelsen af medicin og hjælpestoffer i erhvervet. Selvom fiskene i forsøgene skulle udsættes for en betydelig belastning, vurderede Rådet projektets potentielle resultater til at være til væsentlig gavn, hvorfor de gav grønt lys for projektet.

Ikke alle forsøgsdyr anvendes for menneskets bedste, hvorfor vi her vil nævne et eksempel, som Leif Røge Lund også præsenterede i sit oplæg, som havde potentiale til at gavne dyrene – i dette tilfælde hunde med hjertekarsygdomme og diabetes mellitus. Formålet med projektet var således at forbedre behandlingen for ovennævnte lidelser, ligesom projektet skulle øge forståelsen for sygdomsmekanismerne bag disse lidelser hos hunde. Rådet fandt dette projekt til væsentlig gavn, som i øvrigt udelukkende involverede blodprøvetagning på hundene, som derfor "kun" skulle udsættes for let belastende procedurer.

XXXXXX

Til hvilke formål må der anvendes dyr til forsøg?

1. forebyggelse af sygdom, dårlig sundhedstilstand eller anden abnormitet og virkningerne heraf hos mennesker, dyr og planter, herunder fremstilling af lægemidler, stoffer og produkter samt afprøvning af deres kvalitet, effektivitet og sikkerhed,
2. diagnosticering og behandling af sygdom, dårlig sundhedstilstand eller anden abnormitet og virkningerne heraf hos mennesker, dyr og planter,
3. vurdering, påvisning, justering eller forandring af fysiologiske tilstande hos mennesker, dyr og planter,
4. beskyttelse af miljøet,
5. forbedring af velfærd for dyr og af produktionsforhold for dyr, der opdrættes til landbrugsmæssige formål,
6. forskning, herunder grundforskning og forskning med henblik på artsbevarelse,
7. undervisning og uddannelse på universiteter og højere læreanstalter eller ved anden undervisning på tilsvarende niveau og ved undervisning af personer, der skal beskæftige sig med dyreforsøg, eller
8. retsmedicinske undersøgelser.

Træning af dyrene kan således give dyrene en følelse af autonomi og selvbestemmelse, idet træningen kan bidrage med bl.a. forudsigelighed i dyrenes hverdag



Et andet foredrag på Forsøgsdyrenes Dag blev leveret af Dorte Bratbo Sørensen (Københavns Universitet) med titlen *Er implementering af 3R = Dyrevelfærd?* En af de spændende overvejelser Dorte præsenterede i sit oplæg var, hvorvidt efterlevelsen af de 3R'er er nok for dyrene. Dorte stillede således spørgsmålene: *"Har vi brug for mere end de 3R?"* og *"Skal vi have mere fokus på at tilføre "de gode ting i livet"?"*, hvor de "gode ting" ikke blot handler om bedre burberigelse, som giver dyrene en vis grad af valgmuligheder i dets gøren og laden og dermed er et bidrag til bedre dyrevelfærd, men også de goder, som kommer dyrene til gode, når personalet yder en ekstra indsats – eksempelvis det at tage sig tid til at lære at tunnelhåndtere dyrene eller træne dyrene. Sådanne ekstrainsatser bringer positive effekter med sig – ikke blot for dyrene, men også for personalet, som omgås dyrene. Træning af dyrene kan således give dyrene en følelse af autonomi og selvbestemmelse, idet træningen kan bidrage med bl.a. forudsigelighed i dyrenes hverdag.

Dortes fokus på at gå endnu længere end efterlevelsen af de 3R'er ligger godt i tråd med den øgende opmærksomhed på *Culture of Care*, som netop er en stræben efter hele tiden at forbedre den eksisterende indsats på forsøgsdyrsområdet.

Rådet for Dyreforsøg

Rådet for Dyreforsøg vurderer hver enkelt ansøgning om at udføre dyreforsøg i Danmark. Ansøgninger behandles på Rådets møder, hvor der tages stilling til, om ansøgningen kan imødekommes eller om den skal uddybes, inden der kan træffes en afgørelse.

Rådets medlemmer deltager desuden i inspektioner af forsøgsfaciliteter og forsøg.

Rådet består af 11 eksperter fra relevante fagområder. Rådets medlemmer er udpeget af Miljø- og Fødevarerministeren. Rådets formand skal være dommer. Derudover udpeges ét medlem efter udtalelse fra Forskningsrådet for Sundhed og Sygdom, ét medlem efter udtalelse fra Forskningsrådet for Teknologi og Produktion, ét medlem efter udtalelse fra Sundhedsstyrelsen, ét medlem efter udtalelse fra Dansk Industri, ét medlem efter udtalelse fra de store sygdomsbekæmpende foreninger, ét medlem efter udtalelse fra Det Dyreetiske Råd og fire medlemmer efter udtalelse fra dyrebeskyttelsesforeninger.

Medlemmerne er udpeget for 4 år.

DYREVELFÆRDSORGANERNES ÅRSMØDE, KØBENHAVN

9. MAJ

Udvalget for Forsøgsdyr og Alternativer (UFA) afholder hvert år et møde for medlemmer af landets dyrevelfærdsorganer, hvor dyrevelfærdsorganernes funktion er på dagsordenen. Møderne er med stor succes blevet udbygget på en sådan måde, at programmet for dyrevelfærdsorganerne foregår om formiddagen, hvorimod der om eftermiddagen åbnes for alle interesserede med en professionel interesse i forsøgsdyr.

Det er om eftermiddagen, at den efterhånden velkendte – og velbesøgte – *markedsplads* løber af stablen, hvor deltagerne præsenterer og diskuterer medbragte 3R-tiltag, som de hver især har haft succes med at benytte i deres respektive forsøgsdyrsfaciliteter. Denne del af mødet viser med al tydelighed, at det ikke kun er blandt landets forskere, at der i stigende grad er fokus på de 3R'er. Landets dyrepassere udviser således en kolossal interesse for hele tiden at forbedre forsøgsdyrenes vilkår, hvilket bl.a. kommer rigt til udtryk i de *Refinement-ideer*, som de fremviser for hinanden på *markedspladsen*.

Temaet for årets møde var *Culture of Care*, hvorfor vi i samme åndedrag må nævne Thomas Bertelsens (Novo Nordisk) oplæg på årsmødet, idet har haft en stor betydning i udbredelsen af kendskabet til netop dette vigtige begreb, som måske bedst lader sig oversætte til dansk med ordet *omsorgskultur*. Thomas Bertelsen deltes Danmarks 3R-Centers 3R-pris ved årets 3R-symposium – bl.a. grundet hans store arbejde med *Culture*

of Care – og derfor omtales på side 50, skal blot nogle enkelte bullits vedr. Thomas pointer vedr. dyrevelfærdsorganernes rolle i styrkelsen heraf præsenteres her:

- Sammen med den øverste ledelse skal dyrevelfærdsorganet sikre, at der er indført passende strukturer til at fremme en passende pasningskultur
- Der føres tilsyn med, at resultaterne leveres på en effektiv måde.
- Alt relevant personale bør have kendskab til dyrevelfærdsorganets rolle og opfordres til at bidrage med idéer og initiativer.
- Dyrevelfærdsorganet bør have en samarbejdsorienteret tilgang - samtidig med, at det bevarer autoriteten.
- Tilskynde forskere til at samarbejde med dyrepassningspersonale og sætte pris på deres bidrag
- Kommunikere med alle ansatte (præsentationer/nyhedsbreve/websted) og sprede budskabet om de 3R'er etc.

I øvrigt kunne Katrine Svendsen fra Dyreforsøgstilsynet i forbindelse med sit indlæg (*Culture of Care - Lovkrav*) fortælle, at tilsynet i forbindelse med dets inspektioner har stort fokus på veletablerede og aktive dyrevelfærdsorganer, idet disse netop har en stor rolle at spille i at styrke omsorgskulturen på landets forsøgsdyrsfaciliteter.

Janne Koch fra LEO Pharma holdt det meget relevante oplæg *Dyrevelfærd hos udenlandske samarbejdspartnere – hvordan sikrer vi, at de lever op til EU-direktivet samt interne standarder?* For LEO Pharmas vedkom-



Virksomheder med høje standarder kan inspirere andre virksomheder

FOTO: DANMARKS 3R-CENTER

mende foregår hele 70 % af forsøgsaktiviteterne hos samarbejdspartnere, hvorfor virksomhedens interne høje standarder på dyrevelfærdsområdet kan udfordres af særlig samarbejdspartnere uden for EU.

Janne Koch eksemplificerede denne problemstilling med konkrete eksempler. I forbindelse med en audit hos en amerikansk samarbejdspartner (kontraktforskningsvirksomhed) kunne LEO Pharma konstatere, at – i dette tilfælde fritter – var opstaldede under forhold, som ikke harmonerede med LEO Pharmas standarder. Fritterne var således opstaldede i bure med perforerede plastikbunde uden berigelse, hvorfor man fra LEO Pharmas side involverede sig i en konstruktiv diskussion herom. Det resulterede i bure med ilagte gummimåtter, som var tilpasset til det enkelte burs bund, ligesom strøelse og hængekøjer blev en del af burenes indretning. Ved efterfølgende tilbagemeldinger kunne man fra LEO Pharmas side konstatere, at dyr og dyrepassere var begejstrede over de modificerede bure, ligesom andre kunder havde efterspurgt opstaldningen.

Ovenstående er et godt eksempel på, hvordan virksomheder med høje standarder kan inspirere andre virksomheder.

Et årligt tilbagevendende programpunkt på dyrevelfærdsorganernes årsmøde er workshoppen, som tager sit udgangspunkt i årsmødets emne – i dette tilfælde *Culture of Care* (CoC) – og en række spørgsmål formuleret af styregruppen, som hvert år planlægger årsmødet.

Udvalget for forsøgsdyr og alternativer

Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2010/63/EU af 22. september 2010 om beskyttelse af dyr der anvendes til videnskabelige formål pålægger medlemsstaterne, at oprette et nationalt udvalg for beskyttelse af dyr, der anvendes til videnskabelige formål.

Udvalget skal rådgive de kompetente myndigheder (Dyreforsøgstilsynet) og dyrevelfærdsorganer i anliggender vedrørende erhvervelse, opdræt, opstaldning, pasning og anvendelse af dyr til forsøg og sikre udveksling af bedste praksis for at fremme anvendelsen af principperne om de 3R'er (*Replacement, Reduction og Refinement*) i forbindelse med dyreforsøg. Udvalgets formand og øvrige seks medlemmer er i øvrigt identiske med Danmarks 3R-Centers bestyrelse.

Dyrevelfærdsorganernes Årsmøde 2020

Årsmødet i 2020 var planlagt til at foregå den 11. juni, men er grundet Corona-situationen aflyst. Tilmeld dig evt. Danmarks 3R-Centers nyhedsbrev, så du kan holde dig opdateret om en eventuel ny dato for arrangementet: 3rcenter.dk/nyhedsbrevstilmelding/

Det kan være relevant at præsentere nogle af de tanker, som spørgsmålene resulterede i.

Spørgsmålene lød som følger:

1. Hvad tænker I, at I som DVO-medlemmer, kan gøre for at øge kendskabet til og/eller øge fokus på CoC på jeres arbejdspladser?
2. Hvad adskiller arbejdet med CoC fra arbejdet med at overholde lovens regler – både i forhold til de tre R'er og i forhold til arbejdet med dyrevelfærd generelt? Er der forskelle i forhold til lovens minimumskrav, og hvad består forskellene i?
3. Hvordan kan I som DVO-medlemmer overbevise jeres kollegaer, forskerne og ledelsen om, at CoC er vigtigt og skal prioriteres?
4. Kræver CoC særlige ressourcer, kompetencer eller støttende strukturer?

I forhold til *spørgsmål 1* blev det nævnt, at det er vigtigt at involvere *alle*, som på den ene eller anden måde har med forsøgsdyrene at gøre, ligesom det er vigtigt at være opmærksom på nye medarbejdere, som kommer til arbejdspladsen med egne holdninger til CoC, hvilke skal tilpasses den nye virksomheds holdning. En ny medarbejder kan selvfølgelig også have erfaring på området, som kan inspirere den nye virksomhed, idet CoC er en evig proces mod optimering. Det blev derfor også nævnt, at der konstant skal være opmærksomhed på udviklingen på området og aktivt søge inspiration hos andre virksomheder, ligesom man skal *turde* at prøve nye ideer af, som man skal gå til med åbent sind. Her skal det nævnes, at Dyrevelfærdsorganernes måske vigtigste formål er at bringe folk i forsøgsdyrsverdenen sammen for at lade sig inspirere sig af hinanden – herunder i forbindelse med eftermiddagens markedspladsarrangement, som netop er et forum for inspiration.

I forhold til *spørgsmål 2* blev det nævnt, at CoC, i modsætning til loven, medtænker den menneskelige faktor

– og betydningen heraf – hvilket netop er den vigtigste faktor, når det kommer til at ideudvikle og *yde den ekstra indsats*.

En spændende overvejelse til *spørgsmål 3* handlede om, at bedre dyrevelfærd også resulterer i større arbejdsglæde hos personalet, som omgås dyrene, hvilket er et godt argument for etableringen af en omsorgskultur.

En anden vigtig pointe under drøftelsen af *spørgsmål 3* handlede om, at information og åbenhed – dvs. involvering af alle – skaber sammenhold, hvilket kan øge interessen hos den enkelte medarbejder i arbejdet på at styrke omsorgskulturen. Man kan forestille sig, at det at forskeren eller dyrlægen i højere grad involverer og lytter til dyrepassereren, som har en vigtig rolle at spille i forhold til dyrevelfærden, fører til, at dyrepassereren føler en øget anerkendelse, hvilket øger dennes engagement og arbejdsglæde.

Også *spørgsmål 4* førte til nogle gode betragtninger. Det blev fremhævet, at en støtten op om arbejdet på at styrke virksomhedens omsorgskultur i høj grad kræver en positiv holdning hos den enkelte.

Man kan forestille sig, at arbejdspladser fremover ikke vil levne plads til negative holdninger til begrebet i takt med, at *Culture of Care* forhåbentlig bliver en mere og mere integreret del af forsøgsdyrsvirksomhedernes værdisæt.

Endnu engang blev det nævnt, at den del af personalet, som har deres hverdag sammen med dyrene – måske særlig dyrepassere og dyrlæger – har den bedste forståelse for dyrenes ve og vel, hvorfor de i høj grad har en rolle at spille i argumentationen over for ledelsen i nødvendigheden af at prioritere tid og ressourcer til at styrke virksomhedens omsorgskultur.

Vinderen af 3R-konkurrencen 2019 for dyreteknisk personale

Opgradering af staldforhold og berigelse for kaniner, høns og marsvin.

Årets vinder 3R-konkurrencen for dyreteknisk personale blev Annett Christophersen, Bettina Ditlevsen, Lene Kirkegård, Natasja Friis, Thomas Olsen og Stine Louise Hansen fra Afdeling for Eksperimentel Medicin (Københavns Universitet) for projektet Opgradering af staldforhold og berigelse for kaniner, høns og marsvin.

Vinderne vandt konkurrencen på baggrund af følgende beskrivelse af projektet:

Formål med idéen:

"Da alle vores bygninger er forældede, men vi stadigvæk skal opstalde diverse dyrearter, må vi tænke i andre baner for at forbedre dyrevelfærden og optimere staldforholdene for dyrene.

Alle former for forbedringer skal specialfremstilles, da alle vores stalde har forskellige mål og skæve vinkler. Der er stort set ikke noget, der kan købes direkte fra en leverandør og alt skal laves af vores tekniske ansvarlige/driftsansvarlig."

Beskrivelse af idéen:

Marsvin: *"Vores marsvin går i løsdrift på åbent gulv i bokse, som vi selv har lavet. Vi ønsker os en rektangulær plade/overdækning for enden af boksen, hvor marsvinene kan løbe ind og gemme sig. Pladen skal kunne vippe op og ned, så den kan rengøres, og dyrene kan fanges. Vores skjul er ikke lukkede i den ene ende og giver derfor ikke dyrene den rette tryghedsfølelse. Ved etablering af pladen vil flere dyr komme i ly og vil blive afskærmet yderligere for lyset. Dette er især vigtigt, da dyr i disse forsøg ikke må tildeles halm eller andet materiale til at gemme sig i og kun fodres restriktivt med hør."*

Kanin: *"Vi ønsker os samme koncept til vores kaniner, og disse vil også kunne bruge pladen til at hoppe op på. Til kaninerne ønsker vi os, at vi kan etablere gravekasser med spagnum/barkflis, så de kan udøve deres naturlige graveadfærd."*

Høns: *"Til vores høns ønsker vi at etablere en "helle-plads". En reol med plastplader (der nemt kan rengøres), hvor høns, der ligger under for hakkeordenen/mobning fra de øvrige høns, kan gemme sig og trække sig tilbage. Og et hjald (siddepinde med en plade underneden, hvor hønsene kan skide på)."*

TIDLIGERE VINDERE:

- 2017** **Josefine Hammer, Heidi Lehman og Janni Oxfeldt**
(DTU Veterinærinstituttet)
- 2018** **Sara Mathez**
(LEO Pharma)

FELASA, PRAG

10.-13. JUNI

Hvert tredje år afholder FELASA en international konference. Konferencen i 2019 fandt sted i Prag og var den 14. i rækken. Danmarks 3R-Centers sekretariatsleder og en sekretariatsmedarbejder repræsenterede centeret på konferencen sammen med fire bestyrelsesmedlemmer.

Konferencens 4-dages program bød på en bred vifte af indlæg om blandt andet reproducerbarhed i dyreforsøg, humane endepunkter, smertebehandling, tunnelhåndtering, velfærdsvurdering, *Culture of Care*, etiske komiteer, dyrevelfærdsorganer og EU-direktivet om forsøgsdyr.

FELASA-konferencen bød desuden på en hel session om 3R-centre. Vi befinder os i en periode, hvor der med høj fart og stort engagement etableres 3R-centre i mange af de europæiske lande. På mange af de konferencer inden for forsøgsdyrvidenskab, der afholdes i disse år, er der et særlig fokus på 3R-centre – ligesom det i år var tilfældet på FELASA-konferencen. Fulde sessioner målrettet 3R-centrene giver både nye og ældre centre lejlighed til at fortælle om deres opbygning, fokusområder og aktiviteter. Peter Bollen fra Danmarks 3R-Center deltog på 3R-sessionen i Prag med en mundtlig præsentation af det danske center. Desuden blev 3R-centre i Norge, Italien, Tyskland og Østrig præsenteret.

Også arbejdet i det danske Udvalg for Forsøgsdyr og Alternativer blev præsenteret på FELASA-konferencen. Det skete med en poster, som Axel Kornerup Hansen, medlem af både Udvalget og 3R-bestyrelsen, medbragte til konferencen.

Der var alt i alt tale om en spændende og informativ konference, hvor Danmarks 3R-Center havde rig mulighed for både at blive opdateret på ny viden, dele information om det danske center og netværke med folk fra virksomheder, universiteter og andre 3R-centre.

FELASA

Federation of European Laboratory Animal Science Associations, er en sammenslutning, der repræsenterer fælles interesser i at fremme alle aspekter af laboratoriedyrvidenskab i og uden for Europa. FELASA har siden 1978 medvirket til at fremme en ansvarlig videnskabelig adfærd i forbindelse med brug af dyr i biovidenskabelige sammenhænge og har særlig fokus på at sikre høj dyrevelfærd.

DANSKE KRÆFTFORSKNINGSDAGE, ODENSE

29.-30. AUGUST

Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Danish Comprehensive Cancer Center (DCCC) afholdt i 2019 Danske Kræftforskningsdage for andet år i træk gang med det formål at samle klinikere, forskere, patientforeninger og beslutningstagere til vidensdeling om kræftforskning og –behandling.

Danmarks 3R-Center deltog i konferencen med en stand, hvor bl.a. *Center for Kræftforskning, Dansk Patologiselskab, Dansk selskab for klinisk onkologi* og diverse patientforeninger også var repræsenteret.

To medarbejdere fra sekretariatet var med for udbrede kendskabet til Danmarks 3R-Center, de 3R'er og de ressourcer, som 3R-centeret kan tilbyde i form af forskningsstøtte og forsøgsdyrsoptimerende materiale.

3R-centeret havde derfor medbragt eksempler på nogle af de ressourcer, der er tilgængelige på 3R-centerets hjemmeside – det værende sig årsrapporter, undervisningsmateriale om forsøgsdyr, posters med eksempler på forsøgsdyrsoptimerende materialer (Improve your research-poster) mv.

Flyers, med information om, hvordan man ansøger om

3R-forskningsmidler, blev også delt flittigt ud, og flere af konferencens deltagere tilkendegav, at forskningsmidlerne bestemt kunne være relevante for dem at søge.

Interessen for 3R-centerets arbejde var stor, og de to sekretariatsmedlemmer fik talt med mange af de i alt 500 deltagere. Mange havde ikke hørt om hverken Danmarks 3R-Center eller de mange ressourcer, som centeret tilbyder. Reaktionen var meget positive, og flere gav udtryk for, at det var godt, at 3R-centeret var repræsenteret ved konferencen, hvorfor Danmarks 3R-Center finder det relevant at deltage ved et kommende arrangement.

Flere af konferencens deltagere tilkendegav, at forskningsmidlerne bestemt kunne være relevante for dem at søge

EUSAAT, LINZ

10.-13. OKTOBER

EUSAAT bød på flere positive aspekter for Danmarks 3R-Center, idet centeret ikke blot var programsat med et oplæg om Danmarks 3R-Centers støtten af 3R-projekter ved bestyrelsesmedlem Lisbeth E. Knudsen og med to posters om henholdsvis Danmarks 3R-Centers og Udvalget for Forsøgsdyrs og Alternativer arbejder, men også deltog i et møde i *The European 3Rs centers Network*, som på nuværende tidspunkt ser ud til at kunne udvikle sig til et udbytterigt samarbejdsnetværk (du kan læse mere om dette netværk på side 62).

Et yderst relevant oplæg på EUSAAT blev holdt af Susanna Louhimies fra EU-kommissionen. Oplægget handlede om øget åbenhed/transparens i forbindelse med anvendelsen af dyr til forskning (*Moving transparency to the next level – non-technical project summaries under Directive 2010/63/EU*).

Susannas hovedbudskab var, at transparens er helt essentielt i forhold til at skabe tillid i offentligheden til, at både omsorgen for forsøgsdyr og anvendelsen heraf foregår med udgangspunkt i høje etiske standarder. Værktøjerne hertil er de reviderede krav i forhold til indberetningen af forsøgsdyrsanvendelse samt publiceringen af ikke-tekniske resuméer vedr. de projekter, som benytter sig af forsøgsdyr (de ikke-tekniske resuméer af dyrestudierne skal muliggøre, at folk uden en naturvidenskabelig baggrund alligevel kan opnå indsigt heri).

En statusundersøgelse af direktivet, som blev færdiggjort i 2017, viste en overvejende positiv holdning til de transparentstjenelige værktøjer blandt EU's medlemslande og forsøgsdyrsbrugere, som man mente opfyldte deres formål. Men særlig folk, der repræsenterede dyreværnsorganisationer, var for en stor dels vedkommende uenige heri, idet man ytrede bekymring i forhold til tilgængeligheden af informationen, som man fandt både besværlig og langsommelig, ligesom både kvaliteten af indholdet problematiseredes samt fraværet af en database på EU-niveau, hvori de ikke-tekniske resuméer kunne søges frem.

I oplægget kunne Susanna fortælle om det arbejde, EU-kommissionen siden hen har igangsat for at imødekomme forbedringsforslagene i forhold til at forbedre kvaliteten og tilgængeligheden samt at en database med de ikke-tekniske resuméer vil blive en realitet.

Det skal nævnes her, at Danmarks 3R-Center altid har vægtet formidlingen af forsøgsdyrsinformation til offentligheden højt – det værende sig i forbindelse med undervisningsmateriale, foredrag på skoler, information på hjemmeside mv. - ligesom Danmark i øvrigt i mange år har offentliggjort samtlige tilladelser givet til udførelse af dyreforsøg, hvormed der sikres transparenens på forsøgsdyrsområdet.

På årets EUSAAT blev hele 77 poster fremvist, hvoraf mange – på trods af konferencens generelt øgede fokus på *Reduction og Refinement* – havde fokus på *Replacement* og dyrefri metoder (Non-Animal Methods). Her kan nævnes posters vedr. *Organs-on-Chips* med celler fra henholdsvis hud, lunge, lever, mv., hvorpå toksikologisk testning af stoffers effekter kan testes, posters med 3D-cellekulturer, der muliggør både grundforskning og toksikologisk testning i et samspil mellem flere cellyper mv.

Som nævnt præsenterede Danmarks 3R-Center poster for både 3R-centeret og Udvalget for Forsøgsdyr og Alternativer. I forbindelse med pauserne imellem foredragssessionerne havde posterne forfattere mulighed for at svare på spørgsmål relateret til posterne. Sådanne postersessioner giver Danmarks 3R-Center en god mulighed for at netværke med konferencens deltagere og dermed reklamere for eget symposium. Det var tydeligt, at kendskabet til Danmarks 3R-Centers symposium er øget de seneste år, og flere af EUSAAT's deltagere ytrede ros til symposiet, ligesom flere tilkendegav et ønske om at deltage heri.

DANMARKS 3R-CENTERS
SYMPOSIUM 2019

DANMARKS 3R-CENTERS SYMPOSIUM, KØBENHAVN

12.-13. NOVEMBER

En vigtig del af 3R-centerets formidlingsstrategi er afholdelsen af et årligt internationalt symposium. Symposiet giver Danmarks 3R-Center lejlighed til at fortælle om årets arbejde, ligesom de forskere, som centeret har støttet økonomisk, får en platform, hvorfra de kan formidle deres 3R-projekter for forsøgsdyrsmiljøet. Danmarks 3R-Center inviterer desuden en række nationale og internationale personligheder med ekspertise på 3R-området til at fortælle om deres arbejdsområde.

Årets moderator var bestyrelsesmedlem i Danmarks 3R-Center, Peter Bollen, som indledningsvis bød de mange deltagere velkommen til årets symposium, som var det sjette i rækken og udtrykte samtidig bestyrelsens glæde over det rekordstore fremmøde. Herefter præsenterede Peter symposiets første oplægsholder – Lorna Ewart fra Emulate.

3R-centerets symposium er en årlig international platform for forskere og en række nationale og internationale personligheder med ekspertise på 3R-området.



FOTO: KIM GRANLI

DANMARKS 3R-CENTERS
SYMPOSIUM 2019



FOTO: KIM GRANLI

BEYOND ANIMAL TESTING: DEVELOPMENT OF ORGANS-ON-CHIPS TO EMULATE HUMAN BIOLOGY

Lorna Ewart, Emulate

Lorna Ewart fra Emulate præsenterede virksomhedens arbejde med *Organs-on-Chips*, som er en teknologi, der kombinerer hardware og dyrkede menneskeceller, hvorved det fysiologiske og mekaniske mikro-miljø i et helt organ kan skabes. Og, ifølge Lorna Ewart, endnu bedre end dyremodeller kan fungere som modeller i forbindelse med sikkerhedsvurdering af kemikalier.

Lorna kunne fortælle, at virksomheden havde udviklet de mikro-miljømæssige forhold i flere organer – det værende sig lunge, lever, nyre, tarm og hjerne. Nedenfor finder du en film om virksomhedens *Lung-on-a-Chip*, som på bedste vis skildrer opbygningen og funktionaliteten heraf.

Det kunne bestemt se ud til, at *Organs-on-Chips* har en væsentlig rolle at spille i en forsøgsdyrsfri fremtid, selvom en sådan ikke ligger lige om hjørnet.

Lung-on-a-Chip

Denne film, som var en del af Lorna Ewarts præsentation, viser, hvordan en lungechip er opbygget og fungerer.

Lung-Chip video link: <https://vimeo.com/267637620>

DANMARKS 3R-CENTERS
SYMPOSIUM 2019

Danmarks 3R-Center er lykkedes med at skabe et symposium med høj faglig standard.

THE DANISH 3R-CENTER – OUR TASKS IN 2019

Christine Nellemann, Danmarks 3R-Center

Bestyrelsesformand i Danmarks 3R-Center, Christine Nellemann, indledte sit oplæg med den glædelige konstatering, at årets symposium havde deltagerrekord med hele 230 tilmeldte, ligesom hun udtrykte sin glæde over, at 3R-symposiet gennem årene har udviklet sig til et vigtigt arrangement for vidensdeling og networking.

Christine udtrykte også sin tilfredshed med, at Danmarks 3R-Center var lykkedes med at skabe et symposium med høj faglig standard, hvilket lod sig se af de store forskningsmæssige kapaciteter, der gennem tiden havde holdt oplæg på symposiet, hvoraf en tredjedel havde været internationale oplægsholdere.

Herefter præsenterede Christine Nellemann symposiets gæster for det arbejde, som Danmarks 3R-Center havde bedrevet i løbet af 2019. Christine fortalte først om de faste opgaver, som årsrapport, hjemmeside, udde-

ling af forskningsmidler og konferencedeltagelse samt opgaver af mere enkeltstående karakter – det værende sig arbejdet på at etablere et samarbejde europæiske 3R-centre imellem, arbejdet på at samle relevante 3R-ressourcer til anvendelse i landets dyrevelfærdsorganer, afholdelse af *Videnskabsbar* og deltagelse i diverse promoveringsarrangementer for 3R-centerets undervisningsmateriale om forsøgsdyr og alternativer.

Christine afsluttede sit oplæg med en opfordring til symposiets deltagere til også at deltage i næste års symposium, som afholdes den 12.-13. november 2020.

DANMARKS 3R-CENTERS
SYMPOSIUM 2019



FOTO: KIM GRANLI

CODE OF CONDUCT FOR RESEARCH INTEGRITY

Marco Annoni, National Research Council, Italien

Marco Annoni holdt et indlæg om forskningsintegritet, hvori han redegjorde for forståelsen af begrebet og dets vigtighed.

Forskningsintegritet handler om, at forskeren ikke blot underlægger sig en fagvidenskabelig professionalisme, men også forpligter sig til at agere "moralisk" rigtigt. Marco præsenterede et godt eksempel herpå, som tog dets udgangspunkt i Watson og Crick, der som bekendt vandt nobelprisen for deres opdagelse af dobbelhelix-strukturen for DNA. Marcos pointe var, at Watson og Crick ikke krediterede Rosalind Franklin, hvis forskningsresultater ellers udgjorde fundamentet for deres opdagelse, hvorved de i forskningsintegritetsmæssig forstand gjorde sig skyldige i ikke at agere "moralisk" korrekt ved ikke at give Rosalind Franklin den fortjente kreditering.

Marco Annoni præsenterede et andet eksempel, hvor forskningsintegriteten var blevet tilsidesat, og, i modsætning til eksemplet med Watson og Crick, et der fik folkesundhedsmæssige konsekvenser. I 1998 publice-

rede lægen Andrew Wakefield således et studie i The Lancet, der påstod en sammenhæng mellem autisme og MFR-vaccinen (Mæslinger, Fåresyge, Røde hunde). Forskningsprojektet underminerede dele af offentlighedens tiltro til vaccinen, hvormed mange efterfølgende takkede nej til vaccinen, hvilket i sidste ende resulterede i et øget antal tilfælde af både mæslinger og fåresyge i både USA og Europa. Det kom senere frem, at Wakefield og hans kollegaer havde ændret oplysninger om børnene i undersøgelsen, ligesom det også kom frem, at Wakefield oven i købet var blevet betalt af en advokat, som planlagde at sagsøge vaccinefabrikanten.

Når man taler om forskningsintegritet, er det vigtigt at huske på, at forskeren ikke bare er ansvarlig for sit eget ry, men også for virksomhedens ry, hvortil han er tilknyttet – og, som Marco udtrykte det, måske endda for videnskabens/forskningens omdømme generelt.

DANMARKS 3R-CENTERS
SYMPOSIUM 2019



Meget forskning er enten svær eller direkte umulig at eftergøre, hvilket derfor kan så tvivl om forskningens kvalitet og resultater.

NEVER REPLICATE A SUCCESSFUL EXPERIMENT – FACING THE REPRODUCIBILITY CRISIS IN THE LIFE SCIENCES

Helene Richter, University of Münster

Helene Richters oplæg omhandlede den såkaldte *reproducerbarhedskrise*, der beskriver det faktum, at meget forskning er enten svær eller direkte umulig at eftergøre, hvilket derfor kan så tvivl om forskningens kvalitet og resultater. Idet der, trods alt, også leveres vigtige forskningsresultater vha. dyremodeller kan en sådan problematik også influere negativt på den gode forskning – eksempelvis kan anvendelsen af dyremodeller miste sin opbakning i befolkningen, hvis sådanne problematikker skygger for de positive forskningsresultater.

Årsagerne til reproducerbarhedskrisen tilskrives sædvanligvis videnskabelig inkonsekvens (dårlig videnskab), metodiske og statistiske faldgrupper mv. For nyligt har en yderligere potentiel kilde til dårlig reproducerbarhed set dagens lys – nemlig bestræbelsen på standardisering af dyreforsøgene, som ellers har været at betragte, som en nødvendighed.

Reduceres variationerne i et specifikt dyreforsøg, kan standardiseringen begrænse resultaternes relevans til

identiske eksperimentelle forhold. Dermed negligeres individuelle træk, hvilket resulterer i statistisk signifikante resultater, som risikerer at være irrelevante i biologisk henseende, ligesom resultaterne ikke kan efterprøves/reproduceres under bare lidt anderledes eksperimentelle forhold.

Modsætningen til *standardisering* er *systematisk heterogenisering* og er blevet foreslået, som en mulig løsning til at øge repræsentativiteten i en given undersøgelsespopulation, hvorved resultaternes eksterne relevans øges og samtidig forbedrer muligheden for at eftergøre forsøget.

En anden vigtig pointe i Helene Richters oplæg i forhold til styrke forskningen omhandlede *præregistrering* af forsøgsdyrsstudier, som formentlig har potentiale til at blotlægge dårlig videnskab. Begrebet går i al sin enkelthed ud på, at forskeren inden et studie påbegyndes offentliggør studiets formål og metode, hvorved biases – eksempelvis i forhold til publicering – og manipulering af data kan forhindres.

Andelen af ansøgninger med fokus på Refinement var øget i løbet af årene, hvilket måske afspejler både Danmarks 3R-Centers fokus på alle de 3R'er og de seneste års internationale 3R-udvikling



3R FUNDING OF RESEARCH ACTIVITIES 2014-2019 IN DENMARK BY THE DANISH 3R-CENTER

Lisbeth E. Knudsen, Danmarks 3R-Center

Lisbeth E. Knudsen, som er bestyrelsesmedlem i Danmarks 3R-Center, holdt et oplæg, der tog sit udgangspunkt i en undersøgelse, hun havde foretaget af de forskningsansøgninger, som siden 3R-centerets etablering var blevet indsendt for at opnå forskningsstøtte.

Lisbeth kunne fortælle, at der i perioden 2014-2019 var indsendt 117 ansøgninger om forskningsstøtte, hvoraf 19 var blevet tildelt støtte af Danmarks 3R-Center. Lisbeth var i undersøgelsen særlig interesseret i at vide, hvad der skete med de projekter, som *ikke* modtog støtte fra Danmarks 3R-Center, hvorfor Lisbeth vha. Pub Med undersøgte, hvorvidt disse projekter alligevel var endt op i en publikation.

Lisbeth havde fundet ud af, at flere end ti projekter fra de første to år (2014 og 2015) alligevel var endt op i en publikation, hvilket, ifølge Lisbeth, *kunne* indikere en øget opmærksomhed på de 3R'er generelt og ikke blot hos 3R-centrene.

Lisbeth havde ligeledes bidt mærke i, at andelen af ansøgninger med fokus på *Refinement* var øget i løbet af

årene, hvilket måske afspejler både Danmarks 3R-Centers fokus på alle de 3R'er og de seneste års internationale 3R-udvikling, som har bevæget sig fra et hovedfokus på *Replacement* til et øget fokus på også *Reduction* og *Refinement*.

NB. Seks af årets oplæg omhandlede projekter, som har modtaget støtte af Danmarks 3R-Center. Oplæggene af henholdsvis Helle Nygaard Lærke, Per Svenningsen, Birgitte Kousholt, Rasmus Grønnemose, Axel Kornerup Hansen og Jes Dietrich er ikke omtalt her, idet deres respektive projekter er omtalt i kapitel 1 eller appendix.

THE 3R PRIZE

Thomas Bertelsen, Novo Nordisk

Næste punkt i programmet var uddelingen af Danmarks 3R-Centers 3R-pris. For Danmarks 3R-Center er uddelingen af den årlige 3R-pris et af årets højdepunkter, idet centeret dermed kan anerkende en person i forskningsmiljøet, som har bedrevet en indsats ud over det sædvanlige på 3R-området.

Bestyrelsesformand i Danmarks 3R-Center Christine Nellemann indledte seancen med at fortælle om baggrunden for bestyrelsens valg af Thomas Bertelsen fra Novo Nordisk.

Christine kunne fortælle, at det var Thomas' ægte engagement i forsøgsdyrenes velfærd i en periode på mere end tredive år hos bl.a. Statens Seruminstitut, LEO Pharma og Novo Nordisk, som havde gjort ham til et oplagt valg til 3R-prisen. Thomas' indsats med *Culture of Care* var bestemt blevet bemærket af bestyrelsen, ligesom Christine takkede Thomas for hans altid store hjælpsomhed og imødekommenhed over for også eksterne kollegaer.

Efter disse ord, kunne Christine bede Thomas på scenen under velfortjente klapsalver fra salen. Herefter gav Christine ordet til Thomas, som kunne fortælle om sit arbejde.

Thomas tog netop udgangspunkt i *Culture of Care*, som i de seneste mange år har været et af hans fokusområder (Thomas arrangerede helt tilbage i 2006 det første fællesmøde for dyrevelfærdsorganer i Danmark – det, som i dag kaldes *Det private netværk*).

Thomas' arbejde handler i høj grad om at yde den ekstra indsats i forhold til lovgivningen, og arbejdet på at fremme en virksomheds omsorgskultur (*Culture of Care*) er et godt eksempel herpå. Thomas beskrev *Culture of Care*, som det fundament, hvorfra diverse dyrevelfærdsfremmende initiativer kan tage sit udgangspunkt – eksempelvis virksomhedens 3R-initiativer og dyrevelfærdsorganets arbejde - hvis kvalitet i høj grad afhænger af omsorgskulturens styrke.

Idet Thomas har været i forsøgsdyrsverdenen i mange år, præsenterede han en spændende betragtning om en udvikling, som, ifølge Thomas, er foregået i løbet af de mange år. Thomas havde således noteret sig, at ikke-videnskabelige argumenter - det værende sig etiske og moralske - har opnået større accept i det videnskabelige miljø. Denne udvikling er formentlig alfa og omega i etableringen af en omsorgskultur, hvor der skal være plads til, at en medarbejder også kan tilkendegive samvittighedskvaler – eksempelvis i forbindelse med en forsøgsprocedure – og (alligevel) mødes af anerkende kollegaer.

Vindere af Danmarks 3R-Centers 3R-pris

2014 Ellen Margrethe Vestergaard
Sundhedsstyrelsen

2015 Hanne Gamst-Andersen
Novo Nordisk

**2016 QSAR-teamet v. Eva Bay Wedebye
og Nikolai Georgiev Nikolov**
Danmarks Tekniske Universitet

2017 Grete Østergaard
Københavns Universitet

2018 Birgitte Kousholt
Aarhus Universitet

2019 Thomas Bertelsen
Novo Nordisk

Netværket for Dyrevelfærdsorganer/Det private netværk

Hvad er det?

- Netværket for dyrevelfærdsorganer er en mulighed for vidensdeling.
- Det er ikke en dublet til møderne, som det Nationale Udvalg for Forsøgsdyr og Alternativer arrangerer, men et supplement.
- Netværket er en mulighed for fortrolighed. Et forum, hvor man kan spørge 'dumt' uden at involvere andre.

Hvordan?

- Vi afholder vidensdelingsmøder, hvor en større skare medlemmerne af dyrevelfærdsorganerne kan deltage.
- Vi kan arrangere besøg hos hinanden med demonstrationer af dyrevelfærdstiltag.
- Medlemmerne kan kontakte hinanden indbyrdes mht. konkrete spørgsmål mm.
- Som udgangspunkt skal så mange som muligt af

dyrevelfærdsorganernes medlemmer kunne deltage i arrangementerne

Hvem kan være med?

- Netværket er for alle medlemmer i danske dyrevelfærdsorganer - uanset uddannelse og stilling.

Er du interesseret?

Hvis du gerne vil:

- arbejde aktivt med opgaverne i dit dyrevelfærdsorgan
- have mulighed for at få og give viden om dyrevelfærd
- have mulighed for sparring omkring ideer og problemstillinger - så skulle du (din virksomhed/institution) overveje at blive medlem.
- send en mail til TSBT@novonordisk.com med navn på virksomhed/institution med information om, hvem der er kontaktperson (mail, telefon, etc.)



3R-Prisen

Danmarks 3R-Center uddeler hvert år en pris til en person eller til en gruppe af personer tilknyttet en virksomhed, et universitet eller noget helt tredje, der arbejder for at fremme de 3R'er i Danmark.

Prisen bliver uddelt i forbindelse ved det årlige symposium.

Se mere på: <https://3rcenter.dk/om-3r-centeret/3r-prisen/>

DANMARKS 3R-CENTERS
SYMPOSIUM 2019



FOTO: KIM GRAN

Er det i virkeligheden bedre videnskab, som kan forbedre forsøgsdyrsanvendelsens etiske position?

THE 3RS AND THE CREDIBILITY OF SCIENCE: ARE THEY LINKED?

Malcolm Macleod, The University of Edinburgh

Malcolm Macleod holdt et spændende – nogle ville måske kalde det provokerende – oplæg, hvori han stillede spørgsmålstejn ved, hvorvidt efterlevelse af de 3R'er nødvendigvis er et forsøgsdyrsmæssigt og forsøgsresultatmæssigt gode. Malcolm påpegede således, at det ofte påstås, at efterlevelse af de 3R'er fører til bedre videnskab, hvortil han stillede det retoriske spørgsmål, om ikke en ukritisk bestræbelse herpå faktisk kan føre til dårligere videnskab? Om eksempelvis en higen efter at anvende så få dyr, som muligt (*Reduction*), kan resultere i, at der anvendes for få dyr, hvorved forsøgsdyrs liv går til spilde, idet forsøgsresultaterne grundet det for lave antal dyr bliver ubrugelige? På denne baggrund stillede Malcolm et andet retorisk spørgsmål – nemlig om det i virkeligheden er bedre *videnskab*, som kan forbedre forsøgsdyrsanvendelsens etiske position?

Malcolms pointe var, at det er god videnskab, som skal underlægges de 3R'er for at indsatsen giver mening, hvorfor Malcolms oplæg kan ses som en opfordring til i første omgang at sætte videnskaben i højsædet. I den forbindelse påpegede han, at de fleste studier ikke beskrives med den detaljerighed, som er nødvendig, for at studierne kan eftergøres. Her fremhævede Malcolm, at ikke kun den enkelte forsker har en vigtig rolle at spille heri, men også de viden-

skabelige tidsskrifter, som ligeledes må forpligte sig til forbedrende tiltag.

Når man tillader at benytte dyr til forsøg, så er det alfa og omega for forskningsverdenen, at man også kan fremvise succesfulde forskningsmæssige landvindinger over for offentligheden, hvormed forsøgsdyrsanvendelsen kan forsvares og dermed opnå en styrket etisk position.

Hvis en sådan videnskabelig optimeret forsøgsdyrsanvendelse samtidig tager de 3R'er til sig, vil det alt andet lige komme både videnskaben og forsøgsdyrene til gode.

POSTERPRÆSENTATION

På symposiet har folk der medbringer en poster mulighed for at give en præsentation heraf – en mulighed, som i øvrigt også vil være til stede til symposiet i 2020. Vi opfordrer alle, som medbringer en poster, til at benytte sig af denne mulighed.

Posters på symposiet

- 3R: Dilution of PET tracers prior to preclinical imaging
 - Better welfare through positive reinforcement training and VAB catheter
 - Critical Incident Reporting System in Laboratory Animal Science (CIRS-LAS)
 - Inhaled pharmaceuticals: Correlation between in vitro and in vivo lung effects
 - Investigating the proliferative and serum-reducing effect (s) of various protein hydrolysates on "Vero cells" as an ATMP bioproduction cells
 - Mouse Kidney Parvovirus: A Newly Characterized Parvoviral Pathogen of Research Mice
 - Pig training – a refinement, research and welfare initiative
 - PREPARE before you ARRIVE: Guidelines for planning animal research and testing
 - PREPARE guidelines for better Science (film)
 - The Danish National Committee for the protection of Animals Used for Scientific Purposes
 - The Norecopa website: a collection of Global 3R resources
 - Tighter control of relative humidity improves murine breeding performance – a retrospective analysis
 - Ultra Micro blood reduces the severity of the procedure and the number of animals used
- NB.**
Du kan finde alle posters på 3R-centerets hjemmeside

DANMARKS 3R-CENTERS
SYMPOSIUM 2019



THE 9 TO 5 RODENT – TIME FOR CHANGE?

Penny Hawkins, Royal Society for the Prevention of Cruelty to Animals (RSPCA)

Penny Hawkins problematiserede, at forsøgsdyrsanvendelsen – i dette tilfælde af mus og rotter – i alt for høj grad foregår på personalets præmisser, når det kommer til døgnrytme. Det er der selvfølgelig en helt naturlig forklaring på, idet personalet anvender dyrene i løbet af en typisk arbejdsdag, men det kan være et problem i forhold til nataktive dyr (mus og rotter), som typisk ville være inaktive i dette tidsrum. Idet mus og rotter udgør størstedelen af forsøgsdyrene er det relevant at kigge nærmere på disse forhold.

Penny Hawkins fortalte, at både dagstidspunktet og laboratoriets kunstige lys kan have en signifikant effekt på både gnavernes opførsel og fysiologi, hvilket kan være behæftet med dyrevelfærdsmæssige og videnskabelige problemer. Man kan således forestille sig, at i udførelsen af eksempelvis adfærdstests i en for dyrene inaktiv periode kan resultere i ringere resultater grundet et kognitivt underskud, motivationsmangel i forhold til at skulle løse testen eller fysiologiske reaktioner på den

stress frembragt af at blive forstyrret i en hvileperiode. I givet fald må det give anledning til ikke blot etiske bekymringer, idet resultaterne kan være blevet negativt påvirkede, hvormed resultaterne kan være ubrugelige, men også til dyrevelfærdsmæssige bekymringer, hvis dyrene oplever forsøgene, som mere stressfulde, end hvis de var blevet udført i løbet af dyrenes naturligt aktive periode.

Penny kunne fortælle, at effekten af at anvende dyrene i for dem en aktiv periode stadigvæk ikke er tilstrækkelig afdækket, men at det også i dette tilfælde giver god mening at følge forsigtighedsprincippet og forsøge at minimere sådanne faktorer, der kan influere negativt på forsøgsresultater og dyrevelfærd (se evt. artiklen *The 9 to 5 Rodent – Time for Change? Scientific and animal welfare implications of circadian and light effects on laboratory mice and rats* (Journal of Neuroscience Methods)).

SEX BIAS IN PRE-CLINICAL RESEARCH

Natasha Karp, Astra Zeneca

Natasha Karp problematiserede – i lighed med Helene Richter i øvrigt - de standardiserede prækliniske forsøg – i dette tilfælde i kønsmæssig henseende ved ikke i tilstrækkelig grad at tage hensyn til kønsmæssige forskelligheder, hvorved resultaterne ikke i tilstrækkelig grad kan overføres til de kliniske forsøg, ligesom kønsaspektet i øvrigt er endnu en faktor at forholde sig til i forbindelse med forsøg på reproducere et forsøg.

På den baggrund er det bemærkelsesværdige tal, som Natasha præsenterede i sit oplæg. Natasha kunne således fortælle, at køn ikke specificeres i rapporteringen af *in vivo* studier inden for den prækliniske forskning, ligesom hele 80 % af studierne inden for samme område bliver foretaget udelukkende ved anvendelse af gnavere af hankøn. Hertil kunne Natasha oven i købet fremvise data, som viste, at hele 80 % af de lægemidler, som var blevet trukket tilbage på det amerikanske marked i perioden 1997-2000, udgjorde en større helbredsrisiko for kvinder end for mænd, hvilket synes at indikere et

alvorligt problem mht. den for ensidige anvendelse af handyr.

Denne uheldige konsekvens af fravalget af hundyr i forskningen har ført til en større opmærksomhed herom, så køn forhåbentlig fremadrettet bliver en biologisk variabel alle studier, hvor køn kan have relevans. Her kan det være relevant at nævne, at et øget forbrug af hundyr ikke fører til anvendelsen af flere dyr generelt, idet den enkelte forsker blot skal udskifte halvdelen af de dyr, som denne sædvanligvis anvender (handyr), med hundyr.

Køn specificeres ikke i
rapporteringen af *in vivo*
studier inden for den
prækliniske forskning

DANMARKS 3R-CENTERS
SYMPOSIUM 2019



FOTO: KIM GRANLI

Kan anvendelsen
af dyr til forsøg
forsvares?

HOW TO IMPROVE SCIENTIFIC VALIDITY AND ANIMAL WELFARE: GUIDELINES FOR ANIMAL RESEARCH

Adrian Smith, The Danish 3R-Center and Norecopa

Adrian Smith, som er bestyrelsesmedlem i Danmarks 3R-Center, holdt et oplæg, som tog sit udgangspunkt i den mangeårige diskussion om, hvorvidt anvendelsen af dyr til forsøg kan forsvares – en diskussion, som i dag, i højere grad end tidligere, også involverer forskerne selv, som stiller spørgsmål ved dyreforsøgenes gyldighed, reproducerbarhed og oversættelighed (translatibility).

I arbejdet på at sikre både gennemskuelighed i forskningen og sikre en høj kvalitet af samme er der gennem tiden udarbejdet efterhånden et hav af guidelines til at afrapportere dyreforsøg, men indtil videre uden den umiddelbart store effekt – også selvom relevante tidskrifter støtter op (endorsement) om flere af disse.

Adrian mente ikke, at der var tvivl om, at den nuværende debat om *reproducerbarhedskrisen* er frugtbar i forhold til at stille spørgsmålstejn til den vanlige praksis og samtidig bane vejen for en videnskabelig tilgang, som hviler på et mere oplyst, grundigt og kvalitetskontrolleret fundament, ligesom diskussionen forhåbentlig kan bidrage til en større forståelse af, at rigtigt mange faktorer kan influere på gyldigheden af resultater opnået vha. dyreforsøg og på dyrenes velfærd. Denne forståelse er, ifølge Adrian, også essentiel i forhold til ”harm-benefit-vurderinger”.

Debatten vedr. *reproducerbarhedskrisen* synes, ifølge Adrian, i høj grad at dreje sig om de matematiske aspek-

ter af eksperimentelle designs og statistisk analyser, men utilfredsstillende resultater kan også udspringe af utilstrækkelige forhold hos forsøgsdyrene. Ordentlige forsøgsdyrsforhold – både i forhold til opstaldning og eksperimentelle procedurer – kræver først og fremmest et nært samarbejde mellem forskeren og det dyretekniske personale, som varetager pasningen og forsøgsprocedurerne.

Med ovenfor nævnte forhold til grund har Adrian Smith m.fl. (Eddie Clutton, Elliot Lilley, Kristine Hansen & Trond Brattelid) udarbejdet retningslinier for, hvordan dyreforsøg bør planlægges. Retningslinierne hedder PREPARE (Planning Research and Experimental Procedures on Animals: Recommendations for Excellence) og kan findes på Norecopas hjemmeside (norecopa.no/prepare) og Danmarks 3R-Center opfordrer bestemt til at følge disse i forbindelse med planlægning af dyreforsøg.

PREPARE-guidelines

Norecopa har lavet en tre-minutters film om PREPARE, som Danmarks 3R-Center kan anbefale.

Du kan finde filmen her: vimeo.com/358069203

DANMARKS 3R-CENTERS
SYMPOSIUM 2019



FOTO: KIM GRANLI

HANDLING AND TRAINING FOR LESS STRESSED LABORATORY RODENTS

Camilla Bengtsson, RISE Research Institutes of Sweden

Der var nok mange blandt publikum, som dårligt kunne tro deres egne øjne, da Camilla Bengtsson i forbindelse med hendes oplæg viste to film, som viste, hvordan man på RISE vha. træning havde skabt en helt særlig samarbejdsrelation personale og forsøgsdyr (mus og rotter) imellem. Arbejdet er noget nær det perfekte eksempel på både *Refinement* og en veludviklet omsorgskultur (*Culture of Care*), hvor man allerede fra dag 1, hvor man modtager dyrene, påbegynder arbejdet med at skabe fortrolighed til facilitetens personale og træne dem til at indgå i forsøg, som eksempelvis inkluderer oral gavage og blodprøvetagning.

Resultatet er ganske forbløffende, hvorfor alle forsøgsdyrsbrugere opfordres til at se de to film fra RISE, hvor det er tydeligt, at både mus og rotter deltager i forsøg med en høj grad af frivillighed.

Det kræver selvfølgelig ressourcer i form af arbejdstid at træne dyrene på denne facon, men idet dyrevelfærd og valide forskningsresultater går hånd i hånd, er tiden bestemt givet godt ud – også at etiske grunde i øvrigt.

Film: *Mice at RISE* og *Rats at RISE*

RISE har produceret to fantastisk kortfilm om håndtering og træning af henholdsvis mus og rotter. Find filmene (*Mice at RISE* og *Rats at RISE*) på 3R-centerets hjemmeside:

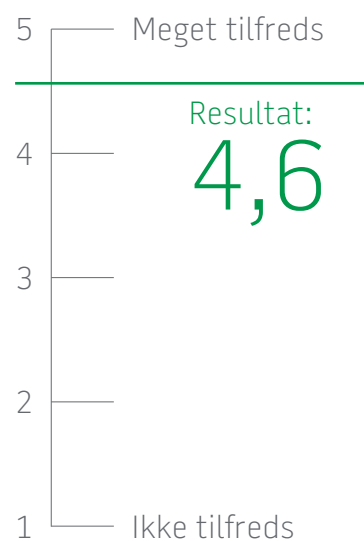
3rcenter.dk/forskning/forbedr-din-forskning/

TILFREDSHEDSUNDERSØGELSE AF DANMARKS 3R-CENTERS SYMPOSIUM

En tilfredshedsundersøgelse med symposiet blev foretaget i dagene efter symposiet og 80 deltagere tog sig tid til at deltage i undersøgelsen, hvor deltageren bl.a. skulle anskueliggøre tilfredsheden (eller mangel på samme) med en karakter fra 1 (ikke tilfreds) til 5 (meget tilfreds), hvilket resulterede i et gennemsnit på hele 4,6, hvorved 2019 symposiet er det hidtil bedst vurderede symposium.

Danmarks 3R-Center havde i forbindelse med udformningen af årets program ikke blot valgt at få præsenteret et spændende emne, men også fokuseret på at få emnet præsenteret af en god formidler. Af tilfredshedsundersøgelsen kunne det se ud til, at denne fremgangsmåde blev belønnet og er værd at følge fremover.

Gennemsnitlig tilfredshed



5



INTERNATIONALT SAMARBEJDE

Danmarks 3R-Center har også i år (2019) haft fokus på internationalt samarbejde, idet vores centers forholdsvis beskedne størrelse gør et sådan samarbejde logisk i arbejdet på at udbrede kendskabet til de 3R'er. Ud over det store netværksarbejde, som foregår på de tidligere beskrevne møder og konferencer, som Danmarks 3R-Center deltager i, er mere konkrete samarbejder igangværende eller på trapperne, hvoraf nogle skal omtales her.

Grundet medlemmernes store forskelligheder kan de enkelte 3R-organisationer både opfatte og prioritere de 3R'er (Replacement, Reduction og Refinement) forskelligt, hvorfor det er vigtigt at opnå enighed om både begrebernes mening og vigtighed.

THE EUROPEAN 3RS CENTERS NETWORK

Et af de særlig spændende samarbejdstiltag er det igangværende arbejde på at etablere et konkret samarbejde europæiske 3R-organisationer imellem. Netværket blev foreslået etableret af Winfried Neuhaus (Præsident for EUSAAT) i forbindelse med EUSAT 2018, hvorefter netværkets medlemmer er vokset i antal samtidig med, at netværkets mulige samarbejds muligheder så småt er ved at udkrystallisere sig. I den forbindelse diskuteres mulighederne for samarbejde inden for følgende temaer: Implementering af de 3R'er; Formidling; Videnskabs-translatabilitet, Undervisning; Etik

I arbejdet herpå har både Danmarks 3R-Center og Norecopa (Adrian Smith) påtaget sig nogle vigtige opgaver. På Norecopas hjemmeside har Adrian Smith således fået udarbejdet et interaktivt kort, hvorfra man kan tilgå mere end tredive 3R-organisationer, hvoraf mange har meldt sig under netværkets faner med ønsket om et styrket samarbejde (<https://norecopa.no/overview-of-european-3r-centres>). På netsiderne er samtlige af 3R-organisationerne beskrevet, hvormed der skabes et overblik over de enkelte organisationers kerneområder, så samarbejds muligheder de mange 3R-organisationer imellem nemmere kan identificeres.

Danmarks 3R-Center har forfattet udkastet til et forståelsespapir for netværket, hvilket i øjeblikket (primo 2020) er sendt til kommentering blandt netværkets medlemmer. Forståelsespapiret skal selvfølgelig bibringe netværket, som består af 3R-organisationer med vidt forskellige arbejdsopgaver og organisationsmæssige ophæng, et fundament for samarbejdet.

Grundet medlemmernes store forskelligheder kan de enkelte 3R-organisationer både opfatte og prioritere de 3R'er (*Replacement, Reduction og Refinement*) forskelligt, hvorfor det er vigtigt at opnå enighed om både begrebernes mening og vigtighed. I den forbindelse skal det nævnes, at Danmarks 3R-Center har foreslået fokus på *alle* de 3R'er, ligesom Danmarks 3R-Centers ønsker større opmærksomhed om dyrefri metoder (se evt. 3R-Centerets statement papir "*Danmarks 3R-Center finder, at der er behov for en bredere forståelse af begrebet erstatning af dyreforsøg*" på side 8 i denne årsrapport).

CHARITÉ

– UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Universitetshospitalet Charité, der er tilknyttet de medicinske fakulteter ved Humboldt-Universität zu Berlin og Freie Universität Berlin, har for nyligt oprettet 3R-centeret Charité 3R. Sammen med det allerede eksisterende BF3R sætter det for alvor Berlin på 3R-landkortet.

I lighed med mange andre universitetshospitaler gennemfører Charité dyreforsøg for løbende at udvikle og forbedre behandlinger af mennesker. For at sikre at de 3R'ere er i fokus i forbindelse med disse forsøg, har Charité derfor etableret et internt 3R-center. Formålet er både at støtte 3R-forskning og undervise studerende og forskere i 3R-metoder. Endelig har man besluttet at udbrede viden herom via samarbejde med andre universitets- og forskningsinstitutioner i Berlin og via formidling til alle med en interesse i området. Her er både tale om praktisk undervisning, symposier, konferencer, hjemmesider og meget mere.

Ud over en dedikeret stab, der står for den daglige drift og forbindelsen til førende forskere i både Tyskland og andre lande, har Charité 3R også oprettet et *scientific advisory board* (SAB). Tom Bengtson, som er sekretariatschef i Danmarks 3R-center, er blevet en del af denne

bestyrelse, hvorfor han deltog i både Charités første internationale symposium i december 2019 og et efterfølgende bestyrelsesmøde.

Tom kan i denne sammenhæng byde ind med stor erfaring i etableringen af et velfungerende 3R-center, ligesom han kan inspirere til diverse relevante opgaver for centeret. Tom kan også dele ud af Danmarks 3R-Centers viden om, hvorledes 3R-viden bedst kan formidles ud til centerets mange forskelligartede interessenter. I forbindelse med Toms deltagelse på ovennævnte symposium holdt han et oplæg, hvori han opfordrede Charité 3R til at prioritere formidlingsindsatsen og samarbejde herom både nationalt og internationalt.

Danmarks 3R-center føler sig overbeviste om, at det nære forhold mellem Danmarks 3R-center og Charité 3R vil komme begge organisationer til gavn – både 3R-fagligt og på formidlingsområdet. Danmarks 3R-Center glæder til at udvikle samarbejdet.

SVERIGES 3R-CENTER

I løbet af 2019 har Sveriges 3R-Center fået etableret sig som en velfungerende og aktiv organisation, hvilket kan ses af deres mange planlagte arrangementer og deres øgede synlighed mht. nyhedsformidling på både sociale medier, på Twitter og i nyhedsbreve.

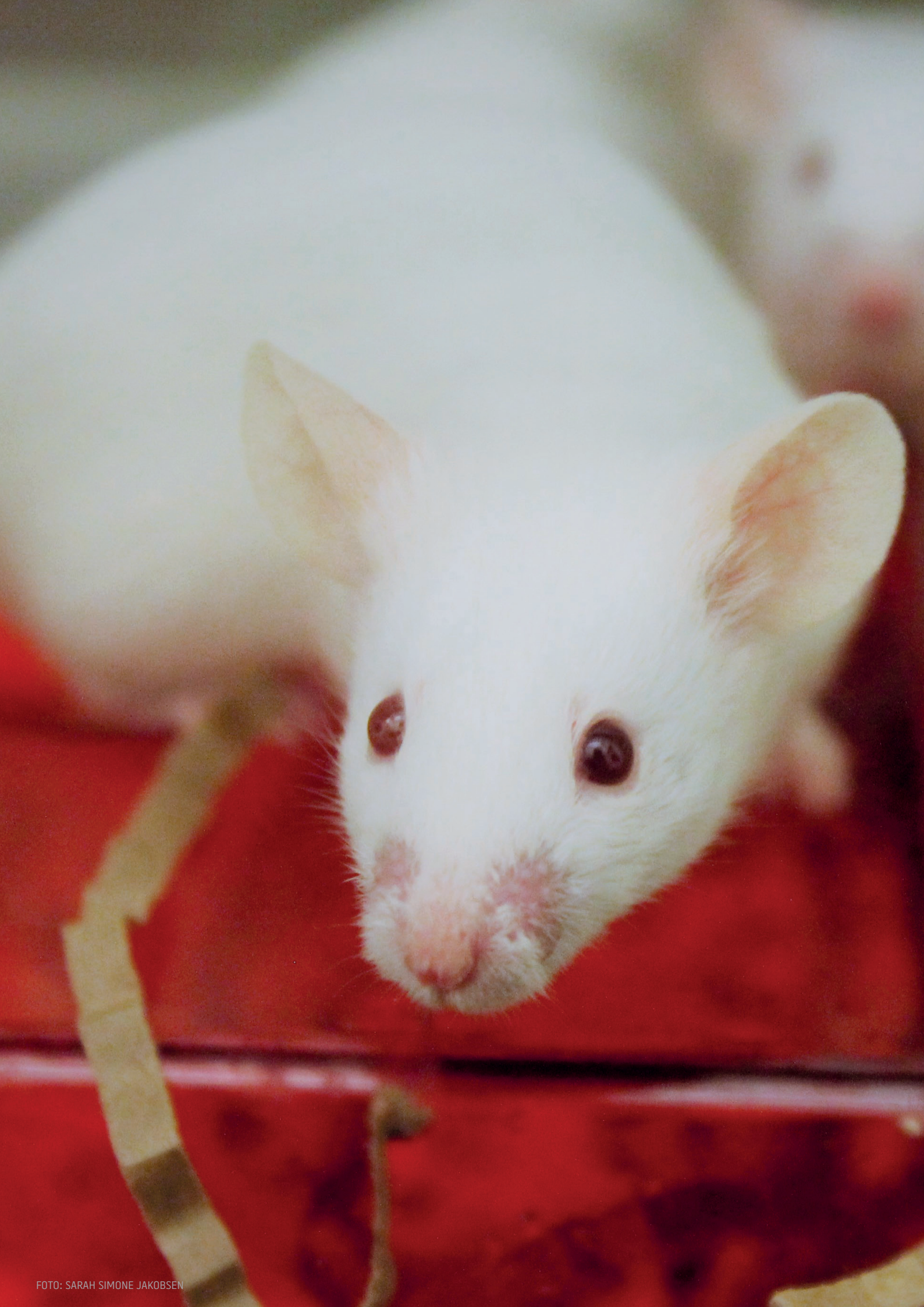
I det danske 3R-Center har sekretariatet i forbindelse med det årlige 3R-symposium i København holdt et uformelt møde med svenskerne, hvorpå der fra begge sider blev ytret ønske om et nærmere samarbejde.

Danmarks 3R-Center har siden hen foreslået, at centrenes enslydende arbejdsopgaver i første omgang bør identificeres, hvilke et kommende samarbejde kan tage sit udgangspunkt i, ligesom det er blevet foreslået, at de to centres respektive formidlingsmedarbejdere kan afholde et eller flere årlige møder, hvorpå samarbejde om konkrete arbejdsopgaver kan diskuteres.

Når det er sagt, så samarbejder de to centre allerede i dag i forbindelse med nyhedsformidling og promovning af arrangementer – både vha. nyhedsbreve, Twitter og på centrenes respektive hjemmeside.

Et endnu tættere samarbejde med svenskerne – evt. i regi af ovennævnte The European 3Rs centers Network – er måske også en mulighed, som Danmarks 3R-Center vil forfølge.

Centrenes enslydende arbejdsopgaver i første omgang bør identificeres, hvilke et kommende samarbejde kan tage sit udgangspunkt i.



APPENDIX

På de følgende sider kan du finde en status (pr. ultimo 2019) på de tre projekter, som blev støttet af Danmarks 3R-Center i 2018, hvorefter en tabel følger med information vedr. samtlige støttede projekter siden Danmarks 3R-Center blev etableret i 2013.

ET PAS TIL MUS

Axel Kornerup Hansen, Københavns Universitet

Musen er det mest anvendte forsøgsdyr både i Danmark og på globalt plan. I sukkersyge-forskning, som er et af de største forskningsområder i Danmark, fedes mus af stammen C57BL/6 op med en højfedt-diæt, der resulterer i, at de udvikler fedme og en sukkersyge-lignende tilstand. Hvor mange dyr, der skal bruges i hvert forsøg, bestemmes ud fra, hvor forskelligt musene reagerer, og hvor fede eller sukkersyge de bliver.

Nyere forskning har vist, at denne variation i høj grad er styret af dyrenes tarmbakterier, som man i dag, i modsætning til tidligere, forholdsvis enkelt kan karakteriseres fuldt ud ved en molekylærbiologisk undersøgelse af en afføringsprøve. En anden påvirkende faktor kan være dyrenes arveanlæg. Ganske vidst bruges meget ens indavlede mus, men nyere metoder har vist, at musene i deres arvemateriale uden for de egentlige kodende arveanlæg bærer mutationer, og at det hos nogle avlere kan være i betragteligt omfang. Den ikke-kodende del af genomet har betydning for, hvor højt eller lavt de forskellige gener udtrykkes i musen.

I dette projekt har hver enkelt mus fået karakteriseret deres tarmflora, og i mus fra en koloni, hvor der vides at være genetisk variabilitet, har musene også fået deres arvemateriale karakteriseret. Til sammenligning er der også anvendt mus fra en koloni uden genetisk variabilitet. Herefter er der gennemført et fedmeforsøg med en kendt behandling efter at fedme var induceret i musene gennem højfedt fodring. Musene blev i dataevalueringen grupperet efter deres genetik og tarmflora, ligesom der lavedes en klassisk dataevaluering, hvor genetik og tarmflora ikke indgik, og det blev beregnet, hvorvidt en sådan gruppering, hvor den normalt ukontrollerede variation nu er kontrolleret, medfører, at man kan bruge færre mus i et forsøg af denne type.

Resultatet var, at karakterisering af musene, hvor hver enkelt mus fik et 'pas' på baggrund af deres individuelle tarmflora og genetik, kunne reducere gruppestørrelserne betragteligt.

TRANSPORT OG METABOLISME AF SVAMPEMIDLER I DEN HUMANE PLACENTA

Bjarne Styrishave, Københavns Universitet

Vi er færdige med den eksperimentelle del af projektet. Vi har faktisk haft mulighed for at lave nogle flere perfusioner på miconazole. Dette lægemiddel er en racemisk blanding af R-miconazole og S-miconazole. Oprindeligt havde vi til hensigt kun at undersøge den racemiske miconazole, idet det er den formulering, kvinder bliver behandlet med, men vi har fået så mange vellykkede perfusioner her i efteråret, at det også er lykkedes os at lave hver fire perfusioner for både S-miconazole og R-miconazole, de to enantiomerer af miconazole.

Dette er relevant, idet videnskabelige undersøgelser indikerer, at de to miconazole enantiomerer kan have forskellige farmakologiske og toksikologiske effekter. Vi har desuden foretaget undersøgelser for at klarlægge, om azolerne akkumuleres i placenta eller kun perfurerer igennem den. Undersøgelserne viser, at fluconazole let transporteres igennem placenta, og der opstår en ligevægt med ca. 40% fluconazole på den maternale, hhv. den føtale side. Af de resterende 20% akkumuleres kun 11% i selve placentaen. Vi formoder derfor, at kun ca. 9% af fluconazolen metaboliseres af placentaen.

Med miconazole forholder sig anderledes. Der opstår en ligevægt med under 10% på hver sin side - altså på den maternale og føtale side. Ca. 30% akkumuleres i placentaen og koncentrationen er højere end for fluconazole. Den resterende andel på 60% kan ikke genfindes i systemet og antages derfor at blive metaboliseret af placentaen.

Vi har mulighed for at undersøge forekomsten af azol metabolitter i placentaen, så ovenstående hypotese om at placentaen metaboliserer azolerne, er testbar.

Vi har desuden gjort brug af *Mass Spectrometry imaging* (MSI) for at opnå en visuel fordeling af azolerne i placentaen. Fluconazole fordeler sig over hele placentaen, hvilket indikerer hurtig og passiv diffusion igennem placentaen. Med miconazole ser det ud til at forholde sig anderledes. Her ses der mere miconazole på den maternale side end på den føtale side. Vi ønsker at lave flere MSI billeder for at få et mere præcist 2-dimensionelt billede af azolerne i placentaen.

For de resterende 5 måneder af projektet vil vi desuden analysere forekomsten af steroider i placentaen, idet vi formoder at akkumuleringen af azolerne i placentaen kan påvirke placentaens endokrine funktioner. Vi vil desuden lave qPCR på de vigtigste CYP enzymer i placentaen, der er involveret i reguleringen af steroid syntesen.

I sidste ende forventer vi at få et ret godt overblik over, hvorledes azolerne transporteres igennem den humane placenta. Vi forventer desuden også at få et godt overblik over lægemidlernes fordeling inde i placentaen, både kvantitativt og kvalitativt. Vi vil også give et bud på de mekanismer, hvormed azolerne kan påvirke placentaens naturlige endokrine funktioner og potentielle konsekvenser dette kan have for en graviditet.

Vi har også forventningen om, at vores data kan publiceres i et anerkendt videnskabeligt tidsskrift.

Resultaterne er på nuværende tidspunkt i gang med at blive sammenlignet med prøver fra et separat projekt med infektionsforsøg i dyr, hvorved vi vil kunne se, i hvilken grad vores forbedrede kunstige blodåremodel kan bruges til at erstatte brugen af dyr.

NY AVANCERET BLODINFEKTIONSMODEL

Thomas Emil Andersen, Syddansk Universitet

Laboratiemodeller for blodinfektioner er i dag begrænset af, at de er for simple til, at kunne erstatte brugen af dyremodeller. I projektet støttet af Danmarks 3R-Center har vi etableret en model, som tillader detaljerede studier af infektioner i blodsystemet - herunder infektioner af hjerteklapper. Hertil har vi anvendt blodåreceller isoleret fra navlestreng fra mennesker, som vi dyrker til intakt blodåreepitel i flowkamre.

Blodåreepitelet inficeres dernæst med bakterier, og vi kan ved mikroskopi og molekylærbiologiske metoder studere, hvorledes bakterien etablerer sig og trænger ned i epitelet. Dette første skridt af metastatisk spredning i blodsystemet og invasion af organer er et kritisk punkt i blodinfektioner, og kan med metoden for første gang studeres direkte og på nært hold over lang tid, og uden brug af dyr.

Resultaterne er på nuværende tidspunkt i gang med at blive sammenlignet med prøver fra et separat projekt med infektionsforsøg i dyr, hvorved vi vil kunne se, i hvilken grad vores forbedrede kunstige blodåremodel kan bruges til at erstatte brugen af dyr. På denne måde forventer vi, at vores model kan bruges til at skabe ny viden om blodinfektioner, som bl.a. kan bruges til at forbedre behandling samt til at erstatte brugen af dyr til blodinfektionsforsøg.

Resultater fra projektet sammenskrives i øjeblikket (ultimo 2019) til to artikler omhandlende dels genudtrykket i invaderende stafylokokker, dels infektionspatogenese for hjerteklapbetændelse. Disse studier underbygger fordelene ved metoden og vil udbrede budskabet om, at modelprincippet med fordel kan anvendes og erstatte traditionelle dyremodeller.



OVERSIGT OVER STØTTEDE PROJEKTER 2014-2019

PROJEKT	R	PROJEKTLEDER	STATUS	PUBLIKATION
2014				
'Den kunstige blodåre' - en model til undersøgelse af åreforkalkning hos diabetikere	Replacement	Mette Bjerre Aarhus Universitet	Afsluttet	Publiceres først, når der er foretaget yderligere undersøgelser og opnået flere resultater
Standardisering af tarmfloraen hos mus som et redskab til at formindske antallet af dyr i de enkelte forsøg	Reduction	Axel Kornerup Hansen Københavns Universitet	Afsluttet	Publiceret i Scientific Reports i marts 2017 (link på 3R-centerets hjemmeside)
Forfinelse af dyremodeller for smerte: Udvikling af metoder for at begrænse smerte hos forsøgsrotter i smerteforskningen	Refinement	Klas Abelson Københavns Universitet	Afsluttet	Forventes snarest publiceret (link på 3R-centerets hjemmeside)
Patologiske og immunologiske konsekvenser af blodprøvetagning på mus	Refinement	Dorte Bratbo Sørensen Københavns Universitet	Afsluttet	Publiceret i Journal of the American Association for Laboratory Animal Science i maj 2019 (link på 3R-centerets hjemmeside)
2015				
Udvikling af en reagensglasmetode til at forudsige akut lungetoksicitet af imprægneringssprayprodukter	Replacement	Jorid Birkelund Sørli (tidl. Søren Thor Larsen) Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø	Afsluttet	Publiceret i ALTEX Online First i august 2017 (link på 3R-centerets hjemmeside)
Kan høns immuniseres med en aerosol i kombination med vacciner? Undersøgelse af en ikke-invasiv metode for produktion af antistoffer	Refinement	Otto Kalliokoski Københavns Universitet	Afsluttet	Ikke publiceret (negative resultater) (Link til rapport på 3R-centerets hjemmeside)
Kunstig hud i en petriskål som alternativ til forsøgsdyr	Replacement	Mette Elena Skindersø (June Lissa Hansen) Statens Seruminstitut	Afsluttet	Forventes snarest publiceret (link på 3R-centerets hjemmeside)

PROJEKT	R	PROJEKTLEDER	STATUS	PUBLIKATION
2016				
Udvikling af computermodeller til forudsigelse af kemikaliers påvirkning af thyroideahormoner	Replacement	Marianne Dybdahl DTU-FOOD	Afsluttet	Publiceret i Computational Toxicology i januar 2017 og Computational Toxicology i 2017 (link på 3R-centerets hjemmeside)
Brug af cellekultur teknikker til at minimere behovet for forsøgsdyr i udvikling og fremstilling af vacciner til opdrætsfisk	Reduction/ Refinement	Niels Lorenzen Aarhus Universitet	Afsluttet	Supplerende forsøg skal foretages for at muliggøre publicering
På vej mod bedre behandling af hjernekræft med nye cellebaserede modeller og færre dyreforsøg	Replacement	Bjarne Winther Kristensen Syddansk Universitet	Afsluttet	Publiceret i Journal of Neuro-Oncology i august 2016 og PLOS ONE i maj 2016 (link på 3R-centerets hjemmeside)
2017				
Anvendelse af primære nyreisolater fra mennesker til undersøgelse af de molekulære aspekter af blodtryksreguleringen	Replacement	Henrik Dimke Syddansk Universitet	Afsluttet	
Implementering af smertebehandlingsmetoder til rotter brugt som model for gift-inflammatorisk smerte	Refinement	Klas Abelson Københavns Universitet	Afsluttet	Forventes snarest publiceret (link på 3R-centerets hjemmeside)
Udvikling af cellebaserede assays til måling af antistof medieret beskyttelse mod Klamydia bakterien	Replacement	Jes Dietrich Statens Serum Institut	Afsluttet	Publiceret i Journal of Quantitative cell sciences i marts 2018 (link på 3R-centerets hjemmeside)
2018				
Et pas til mus	Reduction	Axel Kornerup Hansen Københavns Universitet	Afsluttet	
Ny avanceret blodinfektionsmodel	Replacement	Thomas Emil Andersen Syddansk Universitet	Afsluttet	Forventes snarest publiceret (link på 3R-centerets hjemmeside)
Transport og metabolisme af svampemidler i den humane placenta	Replacement	Bjarne Styrihave Københavns Universitet	Forventes afsluttet ultimo maj 2020	Forventes snarest publiceret (link på 3R-centerets hjemmeside)
2019				
Betydningen af burberigelse ved proteinmetabolismeforsøg	Refinement	Helle Nygaard Lærke Aarhus Universitet	Forventes afsluttet ultimo 2020	
Genmodificering af mus uden behov for ekstensiv avl	Reduction	Per Svenningsen Syddansk Universitet	Forventes afsluttet ultimo august 2020	
Undersøgelse og analyse af den interne validitet inden for dansk præklinisk forskning	Reduction	Birgitte S. Kousholt Aarhus Universitet	Forventes afsluttet primo august 2020	



Danmarks 3R-Center

Stationsparken 31

2600 Glostrup

7227 6900

info@3rcenter.dk

www.3rcenter.dk

ISBN-nr.: 978-87-93147-36-2

Tryk: Litotryk

Layout: Essensen

KORT OM DANMARKS 3R-CENTER

Danmarks 3R-Center er et samarbejde mellem Miljø- og Fødevareministeriet, Dyrenes Beskyttelse, Dyreværnsorganisationernes Samarbejdsorganisation (DOSO), LEO Pharma, Lundbeck og Novo Nordisk. Danmarks 3R-Center arbejder for at fremme de 3R'er i Danmark og dermed sætte fokus på alternativer til dyreforsøg og skabe endnu bedre forhold for forsøgsdyrene.

DYRENES BESKYTTELSE

"Dyrenes Beskyttelses holdning til forsøgsdyr er, at anvendelse af forsøgsdyr skal begrænses mest muligt. Derfor støtter Dyrenes Beskyttelse aktivt Danmarks 3R-Centers arbejde med at erstatte, begrænse og forfine brugen af forsøgsdyr. Ikke mindst har vi stor tiltro til, at arbejdet med fremme udvikling af og kendskabet til alternativer til forsøgsdyr vil bidrage til, at Dyrenes Beskyttelses ønske om afvikling af forsøgsdyr kan opnås."

DYREVÆRNSORGANISATIONERNES SAMARBEJDSORGANISATION (DOSO)

"DOSO's overordnede mål er afskaffelse af dyreforsøg. Derfor arbejder DOSO aktivt for at fremme udarbejdelse, validering og implementering af alternativer til dyreforsøg ud fra princippet om de 3R'er. En aktiv indsats og støtte til Danmarks 3R-Center er en god mulighed for at nå målet."

LEO PHARMA

"Mange af vores tests og forsøgsmodeller inden for udviklingen af lægemidler til behandling af hudlidelser er delvist erstattet af laboratorietests. For med sikkerhed

at kunne vurdere lægemidlers effektivitet, samt opfylde myndighedskravene, er vi dog fortsat nødt til at anvende forsøgsdyr i udviklingen af lægemidler. På LEO Pharma er vores "animal welfare policy" centreret omkring de 3R'er, og vi har initiativer i gang til at begrænse, erstatte og forfine brugen af forsøgsdyr mest muligt. Derfor er en naturlig del af denne politik at støtte det nationale 3R-center for at øge ressourcerne inden for de 3R'er."

LUNDBECK

"For at kunne udvikle sikre og effektive lægemidler, er vi på Lundbeck nødt til at anvende forsøgsdyr. Vi stræber efter kontinuerligt at optimere forholdene for disse dyr, og benytter alternative metoder, når det er muligt. Det var derfor et naturligt valg for os at støtte Danmarks 3R-Center, således at vi kan være på forkant med udviklingen indenfor de 3R'er. Gennem dette samarbejde støtter vi den fortsatte udvikling af alle 3R'er, samtidig med at vi holder os orienteret om nye idéer og tiltag, som kan komme vores forsøgsdyr til gode."

NOVO NORDISK

"Det er endnu ikke muligt at udvikle medicin, der er effektiv og sikker for patienter, uden brug af forsøgsdyr. Novo Nordisk og Danmarks 3R-Center har samme ønske om at fremme udviklingen af alternativer til dyreforsøg; begrænse brugen af forsøgsdyr; forbedre forholdene for forsøgsdyr samt at formidle viden om alternativer til dyreforsøg. Novo Nordisk arbejder aktivt for at opnå disse mål og støtter derfor også aktivt Danmarks 3R-Center."