

ÅRS- RAPPORT 2016

DANMARKS 3R-CENTER

1. FORSKNINGSPROJEKTER	6
Forskningsprojekter støttet i 2016	8
Statusopdateringer på forskningsprojekter støttet i 2014 og 2015	12
2. FORMIDLING	20
Hjemmeside	22
Undervisningsmateriale til gymnasiet	23
Undervisningsmateriale til grundskolen (8.-10. klasse)	24
Videnskaben på besøg	25
3. ARRANGEMENTER	26
Forsøgsdyrenes Dag	28
Årsmøde for dyrevelfærdsorganerne	29
FELASA	31
EEMGS	32
EUSAAT	33
Danmarks 3R-Centers symposium	34
4. 3R-AKTIVITETER PÅ NOVO NORDISK	46
5. INTERNATIONALT SAMARBEJDE	50
Møde mellem europæiske 3R-centre og EU-kommissionen	53
Møde med Mattilsynet	53
NordCAW-seminar	54
Forbedr din forskning	55
APPENDIX	56
Danmarks 3R-Center	57
Bestyrelsen	58
Sekretariatet	60
De 3R'er	61
Forskningsprojekter støttet i 2014	62
Forskningsprojekter støttet i 2015	65

KÆRE ALLE

Formandens forord

Danmarks 3R-Center påbegyndte dets arbejde i slutningen af 2013 med en bevilling for 3 år. Den udløb således med udgangen af 2016, hvorfor dette tidspunkt er en god anledning til at gøre centrets resultater op.

Vi har nået meget på de tre år med oprettelse af en hjemmeside med megen information og mange nyheder, årlige symposier med inspiration og netværk, uddeling af forskningsmidler, udsendelse af nyhedsbreve, udarbejdelse af undervisningsmateriale til både gymnasie og grundskole, uddeling af 3R-priser, etablering af samarbejde både nationalt og internationalt, kortlægning af kendskab til de 3R'er blandt forsøgsdyrsbrugere og meget, meget andet.

Danmarks 3R-Center stod i september 2016 bag endnu et internationalt symposium under titlen "Succeser inden for de 3R'er". De mange fremmødte og de mange indlæg viste, at der bestemt er mange succeser inden for 3R-området, som vi ikke altid får lagt nok vægt på.

På symposiet tildeltes 3R-prisen (2016) til QSAR-gruppen på DTU Fødevareinstituttet. Forskningsgruppen har i mere end 15 år arbejdet på vha. tidligere udførte dyreforsøg, celleforsøg og data fra kliniske forsøg at udvikle matematiske modeller til at forudsige kemiske stoffers effekter i mennesker.

På symposiet blev flere af de forskningsprojekter, som 3R-centeret har støttet, præsenteret i form af oplæg eller posters. I lighed med 2014 og 2015 tildelte 3R-centret i 2016 tre nye forskningsprojekter støtte, hvormed centret i alt har støttet ti 3R-projekter.

Til sidste års årsrapport (2015) bad vi Århus Universitet om at beskrive deres øgede fokus på 3R-området. I år har vi bedt Novo Nordisk om et indlæg om deres nye 3R-afdeling for at anerkende denne indsats og udbrede kendska-

bet til samme. Vi hører rigtigt gerne fra andre institutioner, som gerne vil beskrive, hvordan de gør en forskel på 3R-området.

Formidling er også et fokusområde for 3R-centret. Vi kunne således sidste år fortælle om udarbejdelsen og offentliggørelsen af et undervisningsmateriale om forsøgsdyr og de 3R'er til gymnasieelever. I 2016 har vi fået tilrettet dette undervisningsmateriale, så det kan benyttes i grundskolens ældste klasser (8.-10. klasse). Materialet er at finde på vores hjemmeside (3rcenter.dk). I det hele taget fortsætter vi med at udbygge og professionalisere hjemmesiden med information om forsøgsdyr og de 3R'er, idet vi tager vores formidlingsmæssige forpligtelser alvorligt.

Afslutningsvis vil jeg gerne benytte lejligheden til at takke mine bestyrelseskollegaer og sekretariatet for et stort engagement i løbet af 2016. Det har været en fornøjelse at arbejde sammen med jer.

Sidst, men ikke mindst, vil jeg takke Dyrenes Beskyttelse, LEO Pharma, Lundbeck og Novo Nordisk for deres støtte til Danmarks 3R-Center. Her sidst på året i 2016 er der taget beslutning om at fortsætte Danmarks 3R-Center i yderligere tre år med støtte fra ovennævnte interessenter, ligesom også dyreværnsorganisationen DOSO har valgt at træde ind i interessentgruppen. Velkommen til DOSO. Med jeres og Miljø- og Fødevareministeriets støtte kan vi fortsætte med at skabe et ledende miljø inden for formidling og anvendelse af de 3R'er til gavn for både forskning og forsøgsdyr.

Christine Nellesmann

Bestyrelsesformand i Danmarks 3R-Center

Center for forsøgsdyr fortsætter til 2020

Pressemeddelelse, Fødevarestyrelsen 20. december 2016

En håndfuld virksomheder og interesseorganisationer har sammen med Miljø- og Fødevareministeriet besluttet at forlænge støtten til Danmarks 3R-center og dermed forbedre forholdene for forsøgsdyr.

Danmarks 3R-Center fortsætter tre år endnu. Dermed kan centeret frem til 2020 fortsat støtte forskning i, hvordan man kan reducere brugen af forsøgsdyr og forbedre forholdene for forsøgsdyr. Bag centeret står Miljø- og Fødevareministeriet, Dyrenes Beskyttelse, LEO Pharma, Lundbeck og Novo Nordisk og Dyreværnsorganisationernes Samarbejdsorganisation (DOSO). DOSO er ny i kredsen af samarbejdspartnere.

- Med de kommende tre års finansiering på plads bliver det nu muligt at fortsætte arbejdet med at begrænse antallet af forsøgsdyr og gøre forholdene for de forsøgsdyr, som det stadigvæk er nødvendigt at benytte, endnu bedre. Det gavner både forsøgsdyrene og forskningen, siger bestyrelsesformand i Danmarks 3R-Center, Christine Nellemann.

Tidligere i år var hun sammen med resten af interessenterne bag centeret med til at præsentere ti forskningsprojekter, som 3R-centeret har igangsat siden starten tilbage i 2014.

- 3R-centeret har på blot tre år skabt en lang række resultater, som i sidste ende kommer forsøgsdyrene til gode. Jeg er særlig glad for, at 3R-centeret har kastet sig over udviklingen af undervisningsmateriale til både gymnasiet og til grundskolens ældste klasser, så fremtidens forskere kan hente viden om forsøgsdyr bygget på faktuelte korrekte oplysninger frem for myter, siger veterinærdirektør i Fødevarestyrelsen, Per Henriksen.

1



FORSKNINGS- PROJEKTER

En vigtig del af Danmarks 3R-Centers arbejde er at igangsætte forskningsprojekter, der kan resultere i forbedringer på dyreforsøgsområdet.

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
-

Forskningsmidler til 2017

Deadline 13. marts 2017
se www.3rcenter.dk/forskning

Hvem kan indsende ansøgning om støttemidler?

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

Der kan søges op til 500.000 kr. Typisk vil der blive uddelt støtte i størrelsesordenen 100.000 kr.-500.000 kr.

Forskningsmidler til 2018

Ansøgningsrunden til forskningsmidler til anvendelse i 2018 forventes at åbne i efteråret 2017. Følg med på www.3rcenter.dk eller tilmeld dig vores nyhedsbrev (www.3rcenter.dk/nyhedsbrevstilmelding/) for ikke at misse deadline.

A black and white photograph of a white rabbit inside a wire cage. The rabbit is looking towards the right, and its left ear is visible with a small tag that reads '3R20'. The cage has a metal grid, and there is some hay or straw visible in the background and foreground.

PROJEKTER STØTTET I 2016

3R-centeret modtog i 2016 14 ansøgninger om støtte, hvoraf nedenstående tre projekter tilsammen modtog omtrent 1,5 millioner kroner.

På vej mod bedre behandling af **hjernekræft** med nye cellebaserede modeller og færre dyreforsøg

Bjarne Winther Kristensen, Syddansk Universitet

Antallet af forsøgsdyr, der bruges til udvikling af ny kræftmedicin, har de senere år været stærkt stigende. Det gælder også indenfor hjernekræft, hvor kræftceller fra mennesker indsættes direkte i forsøgsdyrenes hjerner. Det er af stor vigtighed i kræftforskningen, at kræftcellerne i de anvendte modeller har samme egenskaber, som kræftceller hos mennesker.

Inden for hjernekræft anses migrerende kræftceller, som spreder sig i hjernen, samt de såkaldte kræftstamceller, som man mener kræftsygdommen opstår fra, som særligt vigtige, idet de er årsagen til, at kræftsygdommen er vanskelig at behandle.

Formålet med projektet er at undersøge, om to nye cellebaserede modeller kan erstatte

dyreforsøg. I den ene model sættes kræftceller fra mennesker ind i skiver af hjernevæv fra mus. Det vil blive undersøgt, hvordan kræftcellerne spreder sig, og hvordan forekomsten af kræftstamceller ser ud. I den anden model undersøges det, hvordan kræftcellerne spreder sig på en naturtro overflade i et dyrkningsmedium, der bevarer forekomsten af kræftstamceller. Resultaterne af forsøgene vil blive sammenlignet med resultater fra tidligere udførte forsøg, hvor kræftcellerne er blevet sat ind i hjerner på mus. Der vil således ikke blive udført nye dyreforsøg.

Projektets resultater vil kunne føre til billigere og hurtigere forsøg med ny kræftmedicin med anvendelse af nye cellebaserede modeller. Projektets resultater vil dermed både kunne gavne dyrevelfærden og kræftforskningen.

PROJEKTSTATUS PR. JANUAR 2017

De første serier af forsøg med begge modeller har vist, hvordan kræftcellerne hurtigt spreder sig, ligesom de gør i hjernen. Resultaterne viser også, at kræftcellernes stamcelleegenskaber i stor udstrækning bevares, hvilket umiddelbart gør modellernes værdi som forskningsredskaber høj, idet man med modellerne i større grad kan undgå dyreforsøg.

Projektets første sæt af resultater er for nylig publiceret i Journal of Neurooncology (2016, 130(1):53-62) og PLOS ONE (2016, 11(7) e159746). Den næste fase af projektet har fokus på, om de molekulære mekanismer, der styrer kræftcellernes egenskaber, matcher den eksisterende viden om migration af kræftceller. Det vil styrke modellernes anvendelighed yderligere.

Udvikling af **computermodeller** til forudsigelse af kemikaliers påvirkning af thyroideahormoner

Marianne Dybdahl, Danmarks Tekniske Universitet

Der er en stigende bekymring for kemikalier, som kan interferere med kroppens hormonsystemer og forårsage skadelige effekter. Indtil nu har det største fokus været på kemikalier, der påvirker balancen af kønshormonerne, men påvirkning af thyroideahormonerne er nu også kommet stærkt i søgelyset.

Udover deres rolle i stofskiftet, så har thyroideahormonerne også en vigtig rolle at spille i den tidlige udvikling af hjernen. Selv moderate og forbigående nedsættelser af moderens hormonniveauer under graviditeten kan have en negativ betydning for udviklingen af barnets hjerne og nervesystem.

Kemikalier kan påvirke thyroideahormonerne på mange forskellige måder – bl.a. ved at ændre produktionen af hormonerne eller ændre deres transport og omdannelse i kroppen. Det er derfor nødvendigt at anvende flere forskellige testmetoder, når man vil undersøge mulige effekter, hvilket er en meget ressourcekrævende opgave for de mange tusinder af ikke-testede stoffer.

For at lette denne opgave er computermodeller blevet et vigtigt redskab til at screene og prioritere kemikalier med henblik på videre testning. På denne måde er det muligt både at reducere omkostninger og minimere antallet af forsøgsdyr. På DTU Fødevareinstituttet anvender vi computermodeller til at forudsige kemikaliers sundhedsskadelige virkninger ud fra deres molekylære struktur. Modellerne er såkaldte QSARs (quantitative structure-activity relationships).

Formålet med dette projekt er at udvikle computermodeller for nogle af de mange mekanismer, hvorved kemikalier kan påvirke thyroideahormonerne. For at udvikle modellerne vil vi bl.a. anvende eksperimentelle testdata, som vi har fået adgang til via samarbejde med den amerikanske miljøstyrelse.

De nye modeller vil blive anvendt til at screene mere end 600.000 kemikalier – heriblandt ca. 70.000 kemikalier, som findes på det europæiske marked.

Forudsigelserne vil blive gjort tilgængelige i en offentlig og gratis online database. En sådan virtuel screening kan på en hurtig og kosteffektiv måde udpege potentielle hormonforstyrrende stoffer blandt de mange kemikalier i vores kost, miljø og forbrugerprodukter. De nye modeller kan også bidrage til fremtidig design af mere sikre lægemidler og kemikalier.



FOTO: Sønderby & Grathwohl Fotografi

PROJEKTSTATUS PR. JANUAR 2017

To af de tre QSAR modeller er nu udviklet og valideret. Den første model kan forudsige kemikaliers aktivering af en receptor, som har betydning for omsætningen af hormonerne. Dette arbejde er netop accepteret til publicering i Computational Toxicology¹. Den anden model kan forudsige kemikaliers hæmning af et enzym, som medvirker ved dannelsen af hormonerne; resultaterne af dette arbejde er vi i gang med at skrive sammen til en videnskabelig artikel. Den sidste model er under udvikling; den vil kunne bruges til at forudsige kemikaliers aktivering af en anden receptor, som ligeledes er involveret i omsætningen af hormonerne.

¹QSAR Development and Profiling of 72,524 REACH Substances for PXR Activation and CYP3A4 Induction. Rosenberg, S. A., Xia, M., Huang, R., Nikolov, N. G., Wedebye, E. B., and Dybdahl, M.

Brug af **cellekultur-teknikker** til at minimere behovet for forsøgsdyr i udvikling og fremstilling af vacciner til opdrætsfisk

Niels Lorenzen, Aarhus Universitet

For både mennesker og husdyr er det bedre at forebygge smitsomme sygdomme, end at skulde behandle, efter at sygdom er opstået. Dette gælder også inden for fiskeopdræt, hvor øget brug af vacciner gennem de sidste 30 år har ført til en markant nedgang i brugen af antibiotika. Udvikling af vacciner til fisk og kvalitetstjek af allerede fremstillede vaccine er i stor udstrækning baseret på vaccinations- og smitteforsøg med forsøgsdyr.

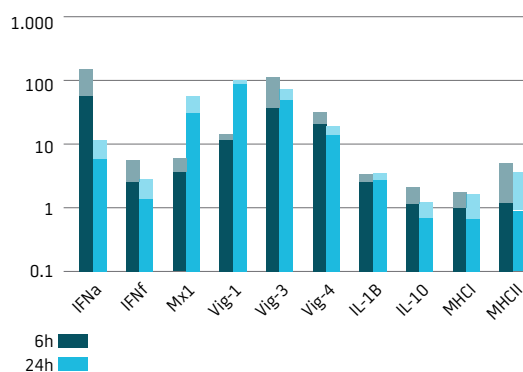
Dette projekt sigter mod at udvikle protokoller og metoder til brug af cellekulturer i de indledende undersøgelser af, hvordan vaccinekomponenter optages i og påvirker levende celler – herunder også evt. toksisk effekt. Såvel analyse af genregulering, som mikroskopiske un-

dersøgelser, vil indgå i arbejdet, som vil blive tilknyttet andre igangværende forskningsprojekter, hvor vaccinationsforsøg med fisk indgår. Projektet vil derfor i sig selv ikke gøre brug af yderligere forsøgsdyr.

Resultatet forventes at kunne medvirke til delvist at erstatte brug af forsøgsdyr med cellekulturer i indledende trin i udvikling og fremstilling af vacciner til fisk. Dette vil bidrage til en reduktion (reduction) i behovet for forsøgsdyr i både vaccineforskning og vaccineindustri samt forfine (refinement) dyreforsøgene ved at nedbringe belastningsgraden i og med at komponenter med toksiske bivirkninger kan sorteres fra inden afprøvning i dyr.

GENUDTRYK I RTG-11 CELLER

polyC behandlede relateret til ikke-behandlede prøver



Q-PCR er en teknik til måling af ændringer i gen-aktiviteten i celler og væv. Gen-aktiviteten i behandlede celler sammenlignes med aktiviteten i ubehandlede celler. Resultaterne viser, som forventet, aktivitet af en række gener, der spiller en rolle i immunforsvaret. Disse resultater vil blive sammenlignet med tidligere resultater fra forsøg med fisk.

PROJEKTSTATUS PR. JANUAR 2017

Et panel af cellelinjer er blevet udvalgt med det formål at repræsentere forskellige væv i fisken – eksempelvis celler opdyrket fra lever, tarm eller immunceller fra regnbueørred. Derudover er en række gener, der er vigtige i immunforsvaret, blevet udvalgt. De indledende forsøg med cellelinjerne er blevet kørt.

Foreløbige resultater: polyC er en kendt stimulans af immunresponsen, da det genkendes som et tegn på en virusinfektion og er dermed et faresignal. Nedenstående figur viser RTG-11 celler (gonade celler) stimuleret med polyC. Genudtrykket af en række gener er undersøgt vha. Q-PCR.

STATUSOPDATERINGER PÅ FORSKNINGS- PROJEKTER STØTTET AF DANMARKS 3R-CENTER I **2014** OG **2015**

Danmarks 3R-Center har støttet henholdsvis fire og tre forskningsprojekter i 2014 og 2015, hvilke du her kan læse en statusopdatering på / JANUAR 2017

'Den kunstige blodåre' – en model til undersøgelse af åreforkalkning hos diabetikere / 2014

Mette Bjerre, Aarhus Universitet

Hver tredje diabetespatient rammes af hjertesygdomme. Dødeligheden som følge af heraf er næsten 5 gange højere end hos ikke-diabetikere. Årsagen hertil er endnu ikke klarlagt, men diabetikernes høje blodsukker anses for at være en væsentlig faktor til den skadelige påvirkning af blodårerne.

Formålet med forskningsprojektet er, at identificere nogle af de mekanismer der er involveret i åreforkalkning hos diabetikere.

Med støtte fra Danmarks 3R-Center, har vi udviklet en human cellemodel – en slags kunstig blodåre – der efterligner kommunikationen mellem cellerne i karvæggen. Dette giver os en unik mulighed for at belyse blodsukkerets betydning for den efterfølgende signalering mellem endotelceller og glatte muskelceller. Modelsystemet erstatter desuden brugen af dyremodeller i vores mekanistiske studier.

Vores forsøg viser, at endotelcellerne responderer forskelligt på varierende glukosemængde, og denne ændring afspejler sig også i muskelcellernes evne til at migrere. Endothelcellernes metaboliske hukommelse ser desuden ud til at påvirke/hindre cellernes evne til at tilpasse sig et omskifteligt miljø.

Vi er i øjeblikket i gang med at undersøge, hvad den glukoseafhængige ændring i signaleringen og den efterfølgende forskel i migrationsevnen betyder for udvikling af åreforkalkning hos diabetikere.

Standardisering af tarmfloraen hos mus som et redskab til at formindske antallet af dyr i de enkelte forsøg / 2014

Axel Kornerup Hansen, Københavns Universitet

Projektets hovedidé var, at det igennem de sidste 5-10 år er blevet vist for en række forskningsområder, at jo mere forskellig dyrenes tarmflora er, jo mere uensartet reagerer de i forsøg, og jo flere dyr skal man derfor bruge. Der er derfor grund til at antage, at hvis man enten gør musenes tarmflora mere ensartet eller giver dem en tarmflora, der sikrer et højt respons, så kan man også bruge færre af dem, når man udfører forsøg (reduction).

En af de sygdomsmodeller, hvor man har set den største sammenhæng, er en musemodel for børneekzem – såkaldt atopisk dermatitis – og det er derfor denne model, der er blevet arbejdet med i dette projekt. Problemet er dog også relevant for andre sygdomsmodeller, så som modeller for sukkersyge, fedme og Crohn's sygdom. Projektet er nu gennemført i sin helhed og afventer den endelige antagelse til publikation.

Mus, der er født bakteriefrie, blev podet med tarmfloraen fra mus med enten en høj eller lav gennemslagskraft af børneekzem. De mus, der var blevet inokuleret med bakterier fra de højt reagerende donorer, havde signifikant højere klinisk score, forøget øretykkelse og forhøjede niveauer af de vigtige signalstoffer IL-1 β TNF-alpha, IL-4, IL-5 og IL-6 sammenlignet med mus inokuleret med bakterier fra lavt reagerende donorer.

Den inter-individuelle variation blev generelt set ikke påvirket af denne stigning i effekt-størrelse. Ikke-podede bakteriefri mus udviste en høj, men også meget varierende sygdomsaktivitet, hvilket antyder, at den manglende reaktion hos nogle mus skyldes beskyttende egenskaber ved visse bakterier. Matematisk set, så vil den højere effektstørrelse kunne medføre en reduktion i gruppestørrelsen, men det er dog nødvendigt at lave yderligere undersøgelser –

dels for at vise, at en effektiv behandling til afprøvning af mus stadig vil kunne reducere denne øgede sygdomsgrad til det sædvanlige lave niveau, hvilket er nødvendigt for at kunne reducere gruppestørrelsen, dels for at prøve at finde de beskyttende bakterier, så man kan sortere mus med disse fra før forsøget, da de ellers ikke bidrager til at kunne konkludere på et forsøg.



FOTO: Danmarks 3R-Center

Forfinelse af dyremodeller for smerte:

Udvikling af metoder for at begrænse smerte hos forsøgsrotter i smerteforskningen / 2014

Klas Abelson, Københavns Universitet

Formålet med dette forskningsprojekt har været at undersøge, hvordan parametre, som er relevante i dyremodeller for inflammatoriske sygdomme og smerte, egentlig påvirkes, når man giver smertebehandling til dyrene. Hypotesen har været, at det i langt større udstrækning vil være muligt, at smertebehandle rotter, som anvendes som modeller for inflammatorisk smerte, end hvad for nuværende er tilfældet. Således ville man kunne begrænse unødvendig smerte, som dyrene bliver påført, og dermed holde den på et absolut minimum. Dette vil medføre en optimeret dyrevelfærd og mindsket stress, hvilket vil medføre mindre variation mellem de enkelte dyr og dermed mere pålidelige resultater af studierne.

Projektet startede i november 2014, og det eksperimentelle arbejde blev afsluttet i oktober 2015. I løbet af denne periode har vi studeret effekterne af buprenorfin, som har ingen eller kun en lille effekt på inflammation, på rotter, som har fået en arthritis induceret i et led i det ene bagben (monoarthritis). Effekterne, som er blevet undersøgt, er parametre for dyrenes velfærd samt relevante sygdomsparametre. Effekterne blev sammenlignet med dyr, der ikke var smertebehandlet samt med dyr der behandles med anti-inflammatoriske lægemidler.

Overordnet viser resultaterne, at smertebehandling kun havde ingen eller lille effekt på den kliniske og patologiske udvikling af arthritisparametre. Det inflammationsdæmpende stof caprofen så ud til at hæmme ledstivhed og hævelse mere end opiatet buprenorfin, som forventet. Forskellen mellem grupperne vedrørende smerte, stress og velfærd, var subtile. Den mest bemærkelsesværdige forskel var en nedsat hyperalgesi i en af buprenorfingrupperne.

Konklusionen er således, at ud fra vores resultater er der ikke umiddelbart grund til at tilbageholde buprenorfinanalgesi til rotter, som anvendes som model for arthritis i den pågældende model. Der vil dog kræves flere studier for at kunne drage mere specifikke konklusioner. Der er altid plads til at forbedre modellen yderligere samt at finde ud af mere præcis, hvornår og hvor længe dyrene skal smertebehandles.

Resultaterne fra studiet er ved at blive sammenstillet i et manuskript for publikation i en videnskabelig tidskrift i løbet af foråret 2017.

Patologiske og immunologiske konsekvenser af forskellige blodprøvetagningsmetoder på mus / 2014

Dorte Bratbo Sørensen, Københavns Universitet

Hvert år bruges der på verdensplan millioner af mus til forsøg, og mange af musene får taget blodprøver. Hvilken blodprøvetagningsmetode, der er den bedste, afhænger dels af forsøgets formål, da en påvirkning af relaterede parametre skal undgås og dels af, hvor meget musens velfærd påvirkes negativt. Det er derfor vigtigt at vide, hvilken indflydelse de forskellige metoder til blodprøvetagning har på dyrevelfærden og immunsystemet samt i hvor høj grad, der opstår vævsskade.

I dette studie testede vi seks forskellige, ofte anvendte metoder til blodprøvetagning i mus, og observerede dyrene på forskellige tidspunkter i op til tolv dage efter blodprøvetagning. Til hvert tidspunkt vurderedes histopatologiske forandringer både lokalt ved prøvetagningsstedet (inklusiv helingstid) og systemisk i udvalgte organer (lever, nyrer, milt og lunger). Systemisk

inflammation blev vurderet ved måling af hæmoglobin i blodet og lokalt ved bestemmelse af gen-ekspression af inflammationsmarkører såsom S100A8, S100A9 og Cxcl2, IL-6, IL-1b, IL-33 og Nlrp3. Dyrenes velfærd blev vurderet vha. målinger af stresshormon, appetit og vægttab i dagene efter blodprøvetagningen.

Alle blodprøvetagningsmetoderne medførte ændringer, men i varierende grad. Dyrevelfærden så overordnet ud til at være påvirket mest ved blodprøvetagning i hoved-regionen, hvori mod en af metoderne til blodprøvetagning på halen overordnet set medførte størst påvirkning af inflammationsparametrene. Det er således ikke muligt at pege endegyldigt på "den bedste metode", men det bør nøje overvejes forud for et forsøg, hvilken metode der er bedst egnet i det pågældende forsøg.



FOTO: Danmarks 3R-center

Udvikling af en reagensglasmetode til at forudsige akut lungetoksicitet af imprægneringssprayprodukter / 2015

Jorid Birkelund Sørli, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

Sprayprodukter til imprægnering af fx sko, tekstiler, møbler og byggematerialer bruges både privat og professionelt. Når produkterne påføres, dannes der små væskedråber i luften (aerosoler), som kan indåndes. Nogle produkter har givet akut forgiftning af personer under sprayprocessen. Symptomerne er typisk hoste og åndenød, men kan være alvorligere, såsom nedsat lungefunktion.

Den gældende standardmetode involverer brug af forsøgsdyr og er forbundet med ubehag og nogen lidelse for dyrene. Vi har vist, at imprægneringssprays er giftige – primært fordi de hæmmer funktionen af lungesurfaktant, der er vital for, at lungerne fungerer. Med fungerende lungesurfaktant er vejtrækningen ubesværet. Når giftige imprægneringssprayprodukter åndes dybt ned i lungerne og reagerer med lungesurfaktantlaget, ødelægges surfaktantens funktion. Resultatet er, at lungeblærerne (alveolerne) begynder at klappe sammen. Åbningen og sammenklapningen af alveolerne forklarer de forgiftningssymptomer, som brugere oplever kort tid efter påføring af giftige produkter.

I dette projekt har vi testet 22 produkter i en dynamisk model af lungesurfaktantfunktion – en kunstig alveole. Lungesurfaktantens overflade øges og reduceres i samme frekvens og udstrækning som i lungerne, og samtidig udsættes surfaktanten for imprægneringssprayproduktet. Produkterne blev opdelt i to grupper – giftige eller ikke giftige – baseret på, om surfaktantfunktionen blev hæmmet eller ej. For at teste nyttigheden af reagensglasmetoden blev de samme produkter testet med en modificeret in vivo model. Den modificerede metode begrænser dyrenes ubehag og lidelse til et minimum ved blandt andet at stoppe eksponeringen, inden musene bliver meget påvirket af produkterne. Der er god overensstemmelse mellem in vitro og in vivo metoden. I 77 % af tilfældene forudsiger in vitro modellen udfaldet af giftigheden for musene. Brugen af reagensglasmetoden kan reducere nødvendigheden af brug af forsøgsdyr for at teste imprægneringssprayprodukters giftighed – endda inden markedsføring – og derved forhindre, at brugere forgiftes ved påføring.

A Refined Approach to Producing Polyclonal Antibodies in Chickens

– Completely Replacing All Invasive Elements by Combining Immunizations with Routine Aerosol-based Vaccinations / 2015

Otto Kalliokoski, Københavns Universitet

The goal of our project is to immunize chickens for antibody production without ever having to touch or restrain them. By attaching the immunogen (the antibody target) onto the virus particles of an inhalable vaccine which all chickens in Denmark is given after birth, we believe that we can provide immunity to the disease (infectious bronchitis) while simultaneously producing antibodies. We have previously developed methods for extracting antibodies from hens' eggs and within the project we have refined our methods for detecting immunity toward the vaccine based on the hen's antibodies. In addition we have confirmed that we can successfully immunize chickens with quantities of immunogen small enough to be carried on

the surface of virus particles and developed a method for combining the two (and methods for evaluating the conjugation process). Finally, we have developed a method for delivering a microliter-scale aerosol to day-old chickens without having to restrain them.

Looking back on the previous year, our project has come a long way, but one unforeseen problem has prevented us from putting all the elements of the project together for a final test. Chicken vaccines are not developed to be nearly as pure as humane vaccines. Using electron microscopy we found that the commercial vaccines contained more – by several orders of magnitude – impurities and stabilizing ingredients than they contained actual attenuated virus. These impurities interfere with the conjugation methods we have developed, effectively preventing us from attaching the immunogen to the virus. We are therefore currently working on a method for purifying the virus particles from the commercial vaccine preparation in a gentle enough manner to not damage its virulence. We are currently holding off on carrying out a final experiment on chickens before we believe that we have a satisfactory purity of the starting material and can test our hypothesis under optimal conditions.



FOTO: Danmarks 3R-Center

Kunstig hud i en petriskål som alternativ til forsøgsdyr / 2015

Mette Elena Skindersø, Statens Serum Institut

Der er et stort behov for nye antimikrobielle stoffer, der kan anvendes til at bekæmpe hudinfektioner – f.eks. forårsaget af Methicillin Resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA). I denne sammenhæng anvendes ofte en hudinfektionsmodel i mus. Dette projekt vil undersøge om hud dyrket i en petriskål kan anvendes som et alternativ/supplement til dyremodellen til dels at teste sådanne nye stoffer dels undersøge sygdomsfremkaldende egenskaber af forskellige bakteriestammer.

Projektet vil benytte data fra tidligere forsøg med hudinfektion af mus som sammenligningsgrundlag. Dermed involverer projektet ikke udførelse af nye dyreforsøg.

Den kunstige hud, der anvendes i projektet, er baseret på hudceller doneret af mennesker, der eksempelvis har fået fjernet overskydende hud efter en fedmeoperation.

Vi har netop gennemført et "Proof of Concept" forsøg, hvor vi har inficeret sår lavet i den kunstige hud med MRSA bakterier og derefter undersøgt antallet af bakterier de efterfølgende dage. Desuden har vi behandlet nogle af hudstykkerne med creme, der indeholder enten fucidin eller mupirocin – begge antimikrobielle stoffer, der anvendes til infektioner på huden. Data fra dette forsøg viser, at bakterierne i høj grad er i stand til at inficere den kunstige hud, samt at behandlingen nedsætter mængden af bakterier i den kunstige hud effektivt i en grad, der svarer godt til tilsvarende forsøg med hudinfektion i mus.

Forsøget vil nu blive gentaget for at konfirmere data, ligesom andre stammer af *Staphylococcus aureus* vil blive testet for at undersøge, om deres infektionspotentiale svarer til den allerede anvendte MRSA stamme.



2

FORMIDLING

I 2016 har vi haft stor fokus på formidling til skoleelever på både gymnasiale uddannelser og i grundskolen.

Dette fokus har særlig to årsager: For det første er det blandt unge mennesker, at vi finder de kommende forskere og potentielle forsøgsdyrsbrugere, som vi allerede nu kan introducere 3R-konceptet for. For det andet er det vores indtryk, at mange unges (og voksnes for den sags skyld) viden om forsøgsdyr ikke nødvendigvis bygger på faktuelle oplysninger, idet meget af den information man konfronteres med på fx internettet, den enten er usand eller stærkt holdningsbåret.

Vi har derfor gjort en lang række tiltag for at øge kendskabet til de 3R'er blandt skoleelever, ligesom vi har taget de første skridt i opbygningen af en faglig vidensbank om forsøgsdyr på vores hjemmeside, hvor informationen alene bygger på troværdige kilder.

Hjemmeside 3rcenter.dk

Vores hjemmeside er den vigtigste platform i arbejdet på at udbrede forsøgsdyrskendskab til folk uden en professionel interesse i forsøgsdyrsområdet. Vores samarbejde med Dyreforsøgstilsynet sætter os i stand til at offentliggøre al den statistik vedr. forsøgsdyr, som vi finder relevant for fx skoleelever, der arbejder med forsøgsdyrsområdet. Skoleelever kan således hurtigt og nemt finde information på vores hjemmeside om, hvilke dyrearter der benyttes til forsøg i Danmark, hvor mange dyr der anvendes mv.

Derudover er vi begyndt at offentliggøre letforståelige tekster om forsøgsdyr generelt og om specifikke forsøgsdyrsarter. Indtil videre har vi lagt mindre tekster om mus, rotter, grise og heste på hjemmesiden, men flere vil jævnligt komme til.

Vi er opmærksomme på, at informationen på hjemmesiden ikke blot skal have en høj kvalitet og være troværdig; den skal også være tilgængelig, for at vi kan udbrede viden om emnet. Langt størstedelen af skoleelever og andre personer uden en professionel interesse i forsøgsdyrsområdet har ikke kendskab til Danmarks 3R-Center, hvorfor de i det tilfælde at de har brug for information om forsøgsdyr, ikke tilgår 3R-centerets hjemmeside direkte. Derfor arbej-

der vi kontinuerligt med at optimere materialet i internettets søgemaskiner (hovedsageligt Google), hvorved vi øger sandsynligheden betragteligt for, at de finder frem til vores materiale, når de søger information om forsøgsdyr.

Hjemmesiden er selvfølgelig også til for folk i forsøgsdyrs- og alternativmiljøet, som kan finde information om forskningsprojekter, symposiet mv. Men i ovennævnte faglige vidensbank på hjemmesiden om forsøgsdyr placerer vi også forskningspublikationer, som selvsagt er mere rettet mod nævnte gruppe end mod skoleelever og lignende.

Vi har indtil videre lagt otte forsøgsdyrsrelaterede artikler på hjemmesiden – Dyremodeller for psykiatriske sygdomme (Gregers Wegener), Grise medvirker til at redde menneskeliv (Benedict Kjærgaard), Praktisk smertebehandling af forsøgsdyr (Klas Abelson et al), Kurser i dyreforsøg giver bedre forskningsresultater og dyrevelfærd (Aage Kristian Olsen Alstrup), Man laver da ikke forsøg med heste! (Julie Fjeldborg), Grisen som dyremodel for sygdomme hos mennesker (Henrik Callesen), Fisk som forsøgsdyr – også fisk kan indgå i forsøg, men der er en mening med galskaben (Kurt Buchmann) og Forsøg på eksotiske dyr (Tobias Wang).

Undervisningsmateriale til gymnasiet

Danmarks 3R-Center fik som bekendt udviklet et undervisningsmateriale om forsøgsdyr og de 3R'er til anvendelse i gymnasiet.

I lighed med informationen på vores hjemmeside har materialet kun værdi, hvis der er gymnasieklasser, som benytter sig af materialet, hvorfor vi gør en indsats for at udbrede kendskabet til dette. Udover at have fået placeret links til undervisningsmaterialet på relevante hjemmesider (EMU Danmarks læringsportal, Astra – det nationale center for læring i natur, teknik og sundhed i Danmark m.fl.) har vi afholdt to præsentationsdage af materialet.

3. marts 2016 inviterede 3R-centeret således interesserede gymnasielærere til en præsentation af undervisningsmaterialet i Århus. Lærere fra syv gymnasier deltog på præsentationsdagen, hvor Tom Bengtsen fra Danmarks 3R-Center indledte med at fortælle om forsøgsdyr og de 3R'er, hvorefter Aiko Sho Nielsen, som havde udarbejdet undervisningsmaterialet, præsenterede dette. Afslutningsvis havde 3R-centeret inviteret Birgitte Kousholt fra Aarhus Universitet til at holde et oplæg om forsøgsdyrsbrug i praksis.

Undervisningsmaterialet var blevet udviklet med henblik på undervisningen i Biologi og Biotek, men de deltagende gymnasielærere gjorde Aiko opmærksom på emnets tværfaglige kvaliteter. De fremmødte lærere var af den opfattelse, at de havde svært ved at finde emner til deres tværfaglige opgaver, som kunne favne humanistiske eller samfundsvidenskabelige fag med naturvidenskabelige fag, men kunne helt bestemt se muligheder på bl.a. det etiske om-

råde. Disse overvejelser vil Danmarks 3R-Center forsøge at tænke ind i et eventuelt supplerende materiale.

25. november 2016 præsenteredes undervisningsmaterialet på Sukkertoppen Gymnasium i Valby for otte fremmødte gymnasielærere – alle fra gymnasier i Københavnsområdet. De kunne opleve Aiko Sho Nielsen og Tom Bengtsen fortælle om materialet, forsøgsdyr og de 3R'er, ligesom de præsenteredes for undervisningsmaterialets quiz.

Flere af lærerne kunne i øvrigt fortælle, at de ville benytte materialet i deres respektive klasser i den nærmeste fremtid.

Det er i øvrigt værd at bemærke, at lærere ikke nødvendigvis benytter materialet ved at følge de enkelte trin slavisk, men anvender det på en mere individuel facon. Sekretariatet har således hørt fra en lærer, der blot benyttede materialets quizzer i dennes 1.g klasser. En anden lærer kunne fortælle:

"Eleverne tager quiz 1 som hjemmeopgave og læser efterfølgende baggrundsartiklen. Med udgangspunkt i baggrundsartiklen forbereder de i grupper 5 spørgsmål. Den efterfølgende time afholdes en quiz, hvor de skal besvare de andre gruppers spørgsmål. Derefter får de anden del af undervisningsmaterialets quiz. Herefter vil jeg vise dem en kort film om August Krogh, og snakke med dem om, hvad dyreforsøg har bidraget med. For at vise dem et alternativ til dyrforsøg vil jeg, hvis jeg når det, læse artiklen med lungerne i deres ressourcecenterum."

Undervisningsmateriale til grundskolen 8.-10. klasse

Den 19. december kunne Danmarks 3R-Center på sin hjemmeside offentliggøre et undervisningsmateriale til brug i biologi- og bioteknologiundervisningen i grundskolens ældste klasser (8.-10. klasse). Materialet er blevet udarbejdet af skolelærer Amanda Jespersen og tager sit udgangspunkt i 3R-centerets undervisningsmateriale til gymnasiet. Materialet er således blevet rettet til, så niveauet nu passer til 8.-10. klasse. Materialet består af en indledende quiz, som tages inden undervisningsforløbet påbegyndes, en baggrundsartikel med opgaver, som skal løses undervejs, et ressourcerum med links, der skal benyttes til gruppearbejde samt en afsluttende quiz, der overfor læreren kan anskueliggøre, om elevernes holdning til dyreforsøg har ændret sig og om de har opnået viden om emnet.

Amanda fortæller selv om undervisningsmaterialet: *"Man kan bruge materialet som et sammenhængende miniforløb på f.eks. 2-3 moduler, som vil give eleverne en faglig baggrund for at forholde sig til biologiske og etiske problemstillinger omkring brug af forsøgsdyr."*

Danmarks 3R-Center vil selvfølgelig arbejde på at få materialet præsenteret på relevante undervisningssites, ligesom vi overvejer annoncer i centrale fagblade og lignende for at skabe kendskab til materialet.

Videnskaben på besøg

Et væsentligt bidrag til at formidle information om forsøgsdyr og de 3R'er blev givet af bestyrelsesmedlem i 3R-centeret, Peter Bollen, som i forbindelse med Videnskaben på besøg besøgte hele otte skoler (Vejle, Horsens, Kolding, Gesten, Ullerslev, Samsø, Agerbæk og Esbjerg), hvorved i omegnen af 700 elever hørte foredraget. Videnskaben på besøg er en foredragsordning, hvor forskere, studerende og andre, der arbejder med naturvidenskab, teknologi og sundhed, kommer ud på skoler og fortæller deres egen naturvidenskabelige historie.

Videnskaben på besøg blev i 2016 afholdt i uge 39 (26.-30. september). Peter Bollen besøgte de otte skoler med et foredrag, som af organisationen bag Videnskaben på besøg (Astra) præsenteredes således:

"Dyreforsøg bliver ofte betragtet som det nødvendige onde. Når det kommer til stykket, vil vi alle gerne kunne behandles for sygdom, og forskning i sygdomme foregår ofte ved hjælp af

dyreforsøg. Men hvor mange forsøgsdyr bruges egentlig i Danmark, og hvad anvendes de til? Hvorfor bruger man egentlig forsøgsdyr? Lider forsøgsdyrene, og findes der alternativer til dyreforsøg? Dette foredrag giver et indblik i brugen af dyr i forskning i Danmark og forklarer de etiske og lovmæssige grænser for dyreforsøg."

I løbet af foredraget vist bl.a. en film fra en forsøgsdyrsfacilitet, ligesom foredraget levede tid til, at skoleeleverne kunne stille spørgsmål til Peter. Peters foredrag blev i øvrigt evalueret efterfølgende af skolerne.

Samstemmende rostes foredraget, ligesom Peter også selv vurderede skolebesøgende som en positiv oplevelse, hvorfor Danmarks 3R-Center allerede har givet Astra tilsagn om at bidrage i 2017, fordi vi også fremover ønsker at prioritere formidlingen af forsøgsdyrsviden til skoleelever højt.

"God formidling. Indlagte quizzer undervejs og god kontakt til eleverne"

"Det var holdt på et plan som eleverne forstod og Peter lyttede til eleverne når de spurgte"

3



ARRANGEMENTER

For at give et indtryk af den nationale og internationale udvikling på 3R-området beskriver vi i dette kapitel en del af de arrangementer, som vi enten har deltaget i eller selv arrangeret.

Forsøgsdyrenes Dag

29. april

For femte år i træk afholdt Dyrenes Beskyttelse og DOSO Forsøgsdyrenes Dag, hvor der sættes fokus på aktuelle emner og problematikker inden for brugen af forsøgsdyr. Årets tema var "Replacement/Reduction – den danske indsats for erstatning og reduktion af dyreforsøg".

Dyrenes Beskyttelse og DOSO havde planlagt et spændende og alsidigt program, som indledtes af Miljø- og Fødevareminister Esben Lunde Larsen, der talte om nødvendigheden af forsøgsdyr inden for bl.a. medicinudvikling, ligesom han påpegede vigtigheden af hele tiden at søge forbedringer på forsøgsdyrsområdet, hvilket harmonerer godt med Miljø- og Fødevareministeriets støtte til Danmarks 3R-Center.

Programmet levede ikke blot plads til forskningsspecifikke replacement- og reductionoplæg, men også til foredrag om henholdsvis etik, replacement og reduction i forhold til REACH (EU's grundlæggende kemikalielovgivning der skal sikre, at kemikalier bruges forsvarligt med minimal risiko for sundhed og miljø), Dyreforsøgstilsynets koordinerende arbejde mht. dyrevelfærdsorganerne, Novo Nordisks 3R-indsats samt Best Practice og alternativer i uddannelsesøjemed.

Danmarks 3R-Center var i lighed med forrige år (2015) en del af programmet, idet vores bestyrelsesformand Christine Nellesmann holdt oplægget "Danmarks 3R-Center: årsstatus med særlig fokus på replacement/reduction-initiativer", hvor hun kunne fortælle om de syv replacement/reduction-projekter, som Danmarks 3R-Center har støttet i centerets treårige levetid.

Et af ovennævnte syv projekter blev præsenteret på dagen – En alternativ metode til undersøgelse af kemikalier for akutte lungetoksiske effekter, hvilket præsenteredes af Søren Thor Larsen fra Det Nationale Forskningscenter for

Arbejds miljø. Projektet søger at kortlægge, i hvilket omfang imprægneringssprayprodukters akuttoksiske effekt kan forudsiges ved hjælp af en in vitro metode.

Søren Thor Larsen kunne fortælle, at de foreløbige data tyder på, at modellen er fremragende til at forudsige, hvilke sprayprodukter der er giftige for mus at indånde og hvilke der er ufarlige. Metoden har derfor et klart potentiale mht. toksikologisk screening af eksempelvis sprayprodukter og har således potentiale til at reducere behovet for forsøgsdyr på området (du kan læse mere om projektet i appendix, ligesom du kan finde en projektstatus i kapitel 1).



Årsmøde for dyrevelfærdsorganerne

3. juni 2016

Udvalget for Forsøgsdyr og Alternativer afholder hvert år et møde for dyrevelfærdsorganerne, hvor dyrevelfærdsorganernes funktion er på dagsordenen.

Møderne er med stor succes blevet udbygget på en sådan måde, at programmet for dyrevelfærdsorganerne foregår om formiddagen, hvorefter mødet ændrer karakter til om eftermiddagen at være en inspirationsdag med networking for alle med en professionel interesse i forsøgsdyr.

Årets møde blev afholdt 3. juni 2016 på Lundbeck i Valby, hvor repræsentanter fra hele 37 ud af landets 45 dyrevelfærdsorganer var mødt op. De kunne først høre om det arbejde, som Udvalget for Forsøgsdyr og Alternativer havde bedrevet siden sidste års møde, hvilket bl.a. inkluderede udarbejdelsen af en række retningslinier vedrørende standardiserede procedurer og påvirkninger, som hyppigt indgår i ansøgninger om forsøg med dyr. Følgende fire er tilgængelige pr. 1. januar 2017: Retningslinier for udtagning af blodprøver fra mus og rotter, Retningslinier for vægttab hos mus og rotter, Retningslinier for faste af mus og rotter i forsøg, Retningslinier for dosering af stof til mus og rotter i forsøg (retningslinierne kan findes på Dyreforsøgstilsynets hjemmeside – dyreforsogstilsynet.dk).

Derefter holdt Peter Sandøe (Københavns Universitet) et oplæg om etiske dilemmaer, hvorefter Kirsten Bayer Andersen fra Udvalget for Forsøgsdyr og Alternativer/Danmarks 3R-Centers sekretariat holdt et oplæg om lovkrav til dyrevelfærdsorganerne.

Derpå fulgte en workshop om, hvordan lovkrav og etiske dilemmaer spiller ind i forhold til dyrevelfærdsorganernes arbejde. Workshopen blev rundet af med en plenumdiskussion, hvor mange interessante aspekter og tanker blev delt.

Efter frokost åbnedes mødet for alle interesserede, som indledningsvis kunne opleve tre oplæg om de 3R'er fra henholdsvis en dyrepasser (Panum), en forsker (DTU Aqua) og en leder (Zealand Pharma A/S), som kunne bidrage med betragtninger fra hver deres stade på en forsøgsdyrsfacilitet.

Programmets sidste del med networking og inspiration har i den grad udviklet sig succesfuldt. Ikke alene møder mange interesserede op, men mange har også medbragt 3R-tiltag, som på den ene eller den anden måde har haft en positiv effekt på dyreforsøgsområdet i deres respektive institution/virksomhed. De medbragte tiltag udstilles, og folk bevæger sig fra stand til stand for at høre om de medbragte genstande og ideer, som enten har forbedret dyrevelfærden, forfinet en metode, ført til en reduktion af forsøgsdyrsantallet etc.

For inspiration kan man besøge udvalgets hjemmeside, hvor ovennævnte tiltag lægges op (besøg www.fvst.dk og søg på Udvalget for Forsøgsdyr og Alternativer).

NB: I år (2017) afholdes årsmødet for dyrevelfærdsorganerne 4. april

UDVALGET FOR FORSØGSDYR OG ALTERNATIVER

Udvalget skal rådgive de kompetente myndigheder (i Danmark Dyreforsøgstilsynet) og dyrevelfærdsorganerne i anliggender vedrørende erhvervelse, opdræt, opstaldning, pasning og anvendelse af forsøgsdyr og sikre udveksling af bedste praksis. Alle dyreforsøgsfaciliteter skal være tilknyttet et dyrevelfærdsorgan, som har til opgave at rådgive forskere, dyrepassere, dyrlæger og andre faggrupper om anvendelsen af de 3R'er i forskningen. Udvalget skal desuden sikre vidensdeling inden for de 3R'er med udvalg fra andre EU medlemslande.

Udvalgets medlemmer er også bestyrelsesmedlemmer i Danmarks 3R-Center.

DYREVELFÆRDSORGAN

Dyrevelfærdsorganet har følgende opgaver:

- rådgive om spørgsmål vedrørende dyrenes velfærd i forbindelse med erhvervelse, opstaldning, pasning og anvendelse,
 - rådgive om anvendelsen af principperne om erstatning, begrænsning og forfinelse,
 - orientere om den tekniske og videnskabelige udvikling inden for erstatning, begrænsning og forfinelse,
 - fastlægge og ajourføre interne driftsprocedurer med hensyn til overvågning, rapportering og opfølgning vedrørende velfærden for de dyr, der huses eller anvendes i institutionen eller virksomheden,
 - følge udviklingen og resultater af projekter under hensyntagen til virkningen på de anvendte dyr og identificere og rådgive om faktorer, der yderligere kan bidrage til erstatning, begrænsning og forfinelse, og
 - rådgive om planer for, hvordan dyr, der skal genhuses eller sættes tilbage i et habitat eller produktionssystem, der er passende for arten, rehabiliteres, herunder socialiseres.
-

FELASA – Federation for Laboratory Animal Science Associations

13.-16. juni, Bruxelles

FELASA-kongressen afholdes hvert tredje år i Europa. Konferencen har stor fokus på indretning af bure og faciliteter, teknisk udstyr, dyremodeller, regler vedr. hold og brug af forsøgsdyr m.v.

Det er tydeligt, at der på møder og konferencer om brug af forsøgsdyr kommer flere og flere indlæg om de 3R'er og arbejdet med at forbedre, begrænse og erstatte forsøgsdyr – det var også tilfældet på årets FELASA-kongres med hele 1.750 deltagere. Hele sessioner var forbeholdt indlæg om ny 3R-viden, ligesom både dyrevelfærdsorganisationer, forskere, EU-kommissionen, virksomheder og faglige sammen slutninger præsenterede oplæg om det store arbejde der foregår på verdensplan for at fremme de 3R'er.

Tom Bengtsen, sekretariatschef i Danmarks 3R-Center, holdt et indlæg om centerets arbejde de første næsten tre år. Der var stor interesse for vores uddannelsesmateriale, som andre lignende organisationer meget gerne ville lade sig inspirere af. Også centerets undersøgelse af forsøgsdyrsbrugerens viden om og brug af 3R-metoder vakte interesse.

På samme session holdt Norecopa, NC3Rs og EPAA (European Partnership for Alternative Approaches to Animal) hvert et indlæg om deres initiativer. Særligt oplægget om Norecopas nye samlede og moderniserede database over 3R-ressourcer imponerede.

På konferencen blev undersøgelsen om forsøgsdyrsbrugerens viden og brug af 3R-metoder offentliggjort. Det skete ved et indlæg af Jesper Lassen fra Københavns Universitet, der på vegne af Danmarks 3R-Center gennemførte undersøgelse (du kan læse mere om projektet i afsnittet om Danmarks 3R-Centers symposium).

En særligt interessant observation fra konferencen var, at fire workshops om vurdering af belastningen af forsøgsdyr, afholdt af en repræsentant fra EU-kommissionen (David Anderson), var bemærkelsesværdigt populære – faktisk blev forudbestilte adgangsbeviser hertil en eftertragtet byttevare blandt konferencens deltagere! Danmarks 3R-Center undersøger muligheden for at invitere David Anderson til Danmark i 2017, så danske forskere får mulighed for at tilegne sig denne viden.

Den overvældende interesse for workshoppen viser med tydelighed, at der blandt forsøgsdyrsbruger er et stort ønske om at få de rette værktøjer til at vurdere den belastning, forsøgsdyrenes udsættes for og herigennem få mulighed for at forbedre forholdene for dem.

Den næste FELASA-kongres afholdes i øvrigt 2019 i Prag.



FOTO: Sønderby & Grathwohl Fotografi

EEMGS Annual Meeting

14.-18. august

EEMGS (European Environmental Mutagenesis and Genomics Society) og ECOPA (European Consensus-Platform for Alternatives) stod for mødet organiseret af en komite med bestyrelsesmedlem i Danmarks 3R-Center, Lisbeth E. Knudsen, som formand. I alt 10 sessioner og 53 poster dannede baggrund for meget frugtbare videnskabelige diskussioner af temaet brobygning mellem genomics, risikovurdering af menneskers udsættelser for miljøpåvirkninger og de 3R'er i dyreforsøg. Med i alt 180 deltagere, fra 18 lande (Belgien, Tjekkiet, Danmark, Finland, Frankrig, Holland, Italien, Japan, Korea, Norge, Rusland, Slovakiet, Sverige, Schweiz, Tyskland, UK, USA og Østrig) med mange unge deltagere var spektret bredt og diskussionen livlig i pauser og ved postersessionerne.

3R-centeret støttede en særlig dag om de seneste udviklinger inden for 3R og genotoksicitet, hvor den nyeste OECD-guideline for deling af data blev fremlagt, ligesom de gode erfaringer

med in vitro inden for genotoksicitet blev fremhævet. 3R-centeret støttede desuden deltagelsen af tre yngre forskere, som fremlagde deres resultater med poster og korte oplæg: Sine Rosenberg fra DTU FOOD med titlen: Development of a QSAR model for thyroperoxidase inhibition and screening of 72.526 REACH substances, Jenny Aasa fra Stockholms Universitet med Exklusve genotoxicity data for glycidol to be used for cancer risk estimation og Alexandra Opalinska fra Københavns Universitet med Transfer of paracetamol, aniline and the metabolites in the human placental transfer model.

Tidsskriftet Basic Clinical Pharmacology and Toxicology var hovedsponsor og et særnummer af tidsskriftet udkommer med udvalgte præsentationer. En række andre institutioner og firmaer sponsorerede leje af lokaler, forplejning og trykning af program – heriblandt Novo Nordisk og Lundbeck.

EUSAAT – European Society for Alternatives to Animal Testing

24. august-27. august

Danmarks 3R-Center var endnu engang repræsenteret ved kongressen i Linz, der på trods af dets navn har udviklet sig til at være en kongres for alle de 3R'er – formentlig som en konsekvens af, at en fuldstændig erstatning af alle forsøgsdyr ikke er realistisk i nærmeste fremtid på trods af fremskridt på alternativområdet.

I omegnen af 500 personer fra mere end 50 lande deltog på kongressen, hvilket bestemt kan ses som et tegn på, at de 3R'er har gjort sin entre også uden for EU. En japansk foredragsholder (Hajime Kojima, National Institute of Health Sciences) kunne til en session om globalt samarbejde og implementering af de 3R'er eksempelvis fortælle om Asian Congress 2016 on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, som er den første konference af sin slags for forskere fra Asien (hovedsageligt Kina, Japan, Sydkorea og Indien). Konferencen er en mulighed for at fremme alternative metoder blandt forskere i lande, hvor 3R-konceptet kun lige akkurat er ved at slå rod (konferencen afholdtes 15.-18. november 2016).

For Danmarks 3R-Center var det interessant at høre foredraget af Elliot Lilley fra Royal Society for the Prevention of Cruelty to Animals (RSPCA), som holdt et oplæg om deres særlige fokus på de forsøgsdyr, som udsættes for en betydelig belastning (Focus on servere suffering: an update on RSPCA activity to end servere suffering). Deres fokus havde flere årsager: for det første grundet det etisk rigtige i at reducere lidelse; for det andet pga. de lovmæssige forpligtelser med udgangspunkt i EU-direktiv 2010/63/EU; for det tredje grundet de videnskabelige fordele ud fra deisen om, at høj videnskabelig kvalitet går hånd i hånd med god dyrevelfærd.

Selvom det er få dyr i Danmark, der oplever den hårdeste belastning (0,89 % svarende til 2.168 dyr (2015)), har Danmarks 3R-Center, i lighed med RSPCA, besluttet, at denne gruppe af dyr skal have centerets bevågenhed for at undersøge, om det er muligt at reducere antallet af de mest belastende procedurer og dermed reducere antallet af dyr i den højeste belastningskategori.

Vi kan i den forbindelse lade os inspirere af de mange tiltag, som RSPCA har gjort på dette vigtige område, der involverer en række webressourcer og publikationer, ligesom de i juni 2016 afholdt et internationalt møde under titlen Focus on servere suffering med hele 150 delegerede fra 24 forskellige lande (se www.rspca.org.uk/severesuffering).

På konferencen i Linz var undervisning også et betydeligt tema, idet to sessioner af halvdagenes varighed var tilegnet dette emne. Foredragene i denne session havde alle omdrejningspunkt i den akademiske og forskningsmæssige verden; det kunne se ud som om, at Danmarks 3R-Centers udvikling af undervisningsmateriale til gymnasie- og folkeskoleelever er ganske unikt, hvorfor det bliver spændende at følge, om andre 3R-centre eller lignende i takt med at kendskabet til vores materiale øges lader sig inspirere af vores arbejde på at øge kendskabet til forsøgsdyr og 3R-konceptet blandt yngre mennesker.

Adrian Smith (sekretær i Norecopa og bestyrelsesmedlem i Danmarks 3R-Center) holdt et spændende oplæg om Norecopas nye website (norecopa.no), som er blevet udviklet med henblik på at øge tilgængeligheden (synligheden) af arts-specifikke retningslinjer inden for dyreforsøg. Websitet integrerer flere databaser i én og

en nyudviklet søgemaskine er blevet udviklet, som er i stand til at søge indhold frem i både databaser og på websider.

I forbindelse med en session om implementering af EU-direktivet holdt Birgitte Kousholt fra Aarhus Universitet foredraget Establishing a culture of care by implementing AUGUST

– a new and strong initiative at Aarhus University, hvor universitetets store arbejde med at implementere de 3R'er blev tydeliggjort – bl.a. ved at styrke dyrevelfærdsorganets kontakt med universitetets ledelse og skabe en sammenhængende rød tråd ned gennem organisationen for at nå både det videnskabelige personale, dyrlæger, dyreteknikere og dyrepassere.



FOTO: Sønderby & Grathwohl/Fotograf

Birgitte Kousholt kunne fortælle, at særlig Systematic Reviews og Metaanalyser var ved at være helt centrale på universitetet, hvilket ikke blot er en fordel på 3R-området, men også fremmer den videnskabelige kvalitet på stedet.

Danmarks 3R-Center havde en poster med, hvor vi bl.a. kunne reklamere for vores hjemmeside, de ti 3R-projekter, som vi har støttet økonomisk og vores årlige internationale symposium.

Vi finder bestemt tilstedeværelsen på konferencen i Linz relevant, hvorfor vi bestemt vil overveje at deltage i 2018 (konferencen afholdes ikke i 2017 pga. 10th World Congress on Alternatives and Animals in the Life Sciences (WC10), som afholdes 20.-24. august 2017 i Seattle).

Danmarks 3R-Centers symposium

13.-14. september 2016

I arbejdet på at fremme kendskabet og udbredelsen af de 3R'er er vores årlige internationale symposium en vigtig begivenhed. Her præsenteres deltagerne for aktuel forskning og lovgivning, ligesom dagen er en god lejlighed til at møde kollegaer og fagfæller.

Årets symposium med temaet 3R-succeser blev afholdt i København med deltagelse af hele 180 personer, der på den ene eller anden måde havde en interesse i forsøgsdyrs- og alternativområdet (forskere, studerende, dyreteknikere, dyrepassere, repræsentanter fra dyrevelfærdsorganisationer mv.).

ÅRETS PROGRAM

Årets konferencier var Axel Kornerup Hansen, som er bestyrelsesmedlem i Danmarks 3R-Center. Axel indledte symposiet med nogle overvejelser omkring det flotte deltagerantal, som han anså som en indikation på symposiets relevans.

Herefter kunne Axel præsentere året keynote speaker, som var forfatter og videnskabsjournalist Lone Frank.

ANIMALS – ARE THEY ALMOST PEOPLE?

Lone Frank, forfatter og videnskabsjournalist

Lone Frank tog i sit foredrag udgangspunkt i forskningen inden for kognition og følelsesliv hos forskellige dyrearter. Denne forskning afslører overraskende raffinement hos dyr, hvor vi måske ikke ville forvente det – eksempelvis hos rotter, som tilsyneladende kan føle eksempelvis empati for hinanden. Lone Frank ville påpege, at sådanne erkendelser bør have betydning for forsøgsdyrene, idet det skal føre til en øget debat om, hvor nødvendige de enkelte dyreforsøg egentlig er.

THE DANISH 3R-CENTER – SUCCESSES SO FAR

Christine Nellemann, Danmarks 3R-Center

Christine Nellemann gav en statusopdatering på 3R-centerets arbejde dets første tre leveår, hvor hun gjorde rede for de mange tiltag, der fra centerets side er gjort i arbejdet på at fremme de 3R'er i Danmark.

Om hjemmesiden kunne Christine fortælle om de tanker, som ligger til grund for hjemmesidens opbygning. 3R-centeret skal ikke blot kommunikere relevant viden til folk med en professionel interesse i forsøgsdyr og

alternativer, men har også nogle opgaver af mere folkeoplysende karakter, hvilket hjemmesiden selvfølgelig skal tage hensyn til. Hjemmesidens nyheder på både dansk og engelsk er målrettet førstnævnte gruppe, hvilket også gør sig gældende for både forskningsartiklerne om forsøgsdyr og informationen om forskningsprojekterne, som centeret har støttet, hvorimod undervisningsmateriale og de faktuelle oplysninger om forsøgsdyr og dyreforsøg er til i folkeoplysningens navn (du kan læse mere om hjemmesiden i kapitel 2).

Herefter fortalte Christine om de ti 3R-projekter, som centeret har støttet økonomisk. Christine glædede sig over, at kvaliteten af de indkomne ansøgninger var blevet højere og højere gennem årene, ligesom hun glædede sig over, at flere af de støttede projekters resultater virker lovende.

Sidst, men ikke mindst, anså Christine Nellemann det stigende deltagerantal på årets symposium som en indikation på, at kendskabet til centeret voksede, hvilket bestemt kan betegnes som en succes, idet det resulterer i et øget kendskab til de 3R'er blandt deltagere og kollegaer, hvilket i sidste ende giver en positiv effekt for forsøgsdyrene.

LABORATORY ANIMALS – PERSPECTIVES FROM AN ANIMAL WELFARE ORGANIZATION

Kirsten Rosenmaj Jacobsen, Dyrenes Beskyttelse

Kirsten Rosenmaj Jacobsen indledte med nogle faktuelle oplysninger om Dyrenes Beskyttelse – det værende sig medarbejderressourcer (86 fuldtidsmedarbejdere), antallet af frivillige (ca. 1.000) og medlemmer (75.000).

Inden Kirsten berørte forsøgsdyrene i hendes præsentation, fortalte hun om deres internater og Dyrenes Vagtcenral, hvortil man kan ringe, hvis et dyr er i nød.

Når det kommer til forsøgsdyr, arbejder Dyrenes Beskyttelse aktivt på, at forsøgsdyr erstattes af alternativer. Indtil alle dyr er blevet erstattet med sådanne, arbejder de på at sikre den bedst mulige velfærd, for de dyr som endnu ikke kan erstattes med et alternativ. Det vil sige, at antallet af forsøgsdyr skal søges minimeret, ligesom dyrene skal sikres de bedst mulige vilkår i forhold til indkvartering og pleje mv.

Dyrenes Beskyttelse arbejdede aktivt for etableringen af Danmarks 3R-Center tilbage i 2013 og spillede således en vigtig rolle i at bringe dyrevelfærdsorganisationer, medicinalindustrien og staten sammen i deres fælles interesse for at fremme de 3R'er.

Kirsten kunne desuden fortælle, at Dyrenes beskyttelse også bestræber sig på at informere og påvirke offentligheden om forsøgsdyr og dyreforsøg igennem kampagner, seminarer mv.

IS IT POSSIBLE TO REDUCE GROUP SIZE OR INCREASE POWER BY USING MICE WITH HIGH RESPONDING MICROBIOTA IN STUDIES OF DERMATITIS?

Line Sidsel Fisker Zachariassen, Københavns Universitet

Oplægget er ikke medtaget her, idet en projektbeskrivelse foreligger i appendix, ligesom en projektstatus foreligger i denne årsrapports første kapitel.

SUCCESSES, CURRENT ACTIVITIES AND FUTURE PLANS OF THE GERMAN CENTRE FOR THE PROTECTION OF LABORATORY ANIMALS (BF3R)

Barbara Grüne, BfR

Symposiets første internationale oplægsholder var Barbara Grüne fra Bundesinstitut für Risikobewertung, som indledte med at fortælle om etableringen af the German Centre for the Protection of Laboratory Animals (Bf3R) i september 2015, der i lighed med det danske 3R-center skal fremme de 3R'er nationalt. Alle centerets aktiviteter har til formål at reducere forsøgsdyrsantallet hen imod et minimum og garantere den bedst mulige beskyttelse af forsøgsdyrene.

Herefter fortalte Barbara om et nyt initiativ i Tyskland med baggrund i Direktiv 2010/63/EU, Artikel 43, der skal bidrage offentligheden med pålidelige og gennemsigtige data om dyreforsøg, så diskussioner om sådanne kan foregå på et oplyst grundlag. I databasen Animal Test Info offentliggøres således letforståelige og ikke-tekniske (anonymiserede) projektresumeer fra godkendte dyreforsøg i Tyskland og databasen er dermed en unik mulighed for forskere til at kommunikere direkte til offentligheden (www.animaltestinfo.de).

Barbara Grüne berettede desuden om nogle af BfRs kompetenceområder – herunder alternativmetoder inden for toksikologi samt reduktion af belastningsgrad og dyrevelfærdsforbedringer. Førstnævnte inkluderer bl.a. udvikling af nye in vitro testmetoder, og sidstnævnte inkluderer forskning og udvikling af metoder til at reducere smerte og lidelse i forsøgsdyr (refinement).

TOWARDS BETTER BRAIN CANCER TREATMENT WITH NOVEL CELL-BASED MODELS AND FEWER ANIMAL EXPERIMENTS

Bjarne Winther Kristensen, Syddansk Universitet

Oplægget er ikke medtaget her, idet projektet er beskrevet tidligere i denne årsrapport (kapitel 1).

RECENT HIGHLIGHTS FROM EURL ECVAM

Susanne Belz, EURL-ECVAM

Susanne Belz indledte sit foredrag med at fortælle lidt om EURL ECVAM, som er EU's referencelaboratorium for alternativer til dyreforsøg, hvorefter hun fortalte om nogle af de resultater, de havde opnået.

Nogle af de mere væsentlige resultater er at finde inden for risikovurdering af kemikalier. Fra EURL ECVAM's side har man således taget ideen om mekanistisk tænkning til sig i risikovurderingen af kemikalier, som er blevet muliggjort af Adverse Outcome Pathway konceptet. Det betyder, at en masse forsøgsdyr kan skånes i undersøgelser af kemikaliers mulige uønskede effekter (potentielt kræftfremkaldende, allergifremkaldende, reproduktions-skader mv.), idet man vha. tidligere opsamlet viden om kemikalier forsøger at forudsige kemikaliets farlighed. Et konkret eksempel herpå er accepten af de valide dyrefri modeller i overfølsomhedstests af kemikalier under REACH (EU's kemikalielovgivning).

EURL ECVAM arbejder også på at fremme brugen af alternativer, hvilket bl.a. foregår vha. deres databaser og søgeguides, som tilbyder interessenter værktøjer til at opnå omfattende information om alternativer (se: <https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/databases>).

REFINEMENT OF ANIMAL MODELS OF PAIN: ESTABLISHMENT OF STRATEGIES TO ALLEVIATE AVOIDABLE PAIN IN RAT MODELS FOR PAIN AND INFLAMMATION

Klas Abelson, Københavns Universitet

Oplægget er ikke medtaget her, idet en projektbeskrivelse foreligger i appendix og en projektstatus præsenteres i denne årsrapports første kapitel.

EPAA PROGRESS AND SUCCESSES IN 3RS FOR BIOLOGICALS

Catrina Stirling, European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing

Catrina Stirling indledte sit foredrag med at give en kort præsentation af European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing (EPAA), som er et frivilligt samarbejde mellem Europa-Kommissionen og interessenter fra industrien. Partnerne skal indsamle viden og ressourcer til at fremskynde udvikling, validering og godkendelse af alternativer til dyreforsøg i lovpligtige forsøg. Syv industrisektorer har forpligtet sig til at støtte alternative metoder (Animal Health, Chemicals, Cosmetics, Crop Protection, Fragrances, Pharmaceuticals (incl. vaccines) og Soaps & Detergents).

Et spændende tema i Catrinas foredrag handlede om EPAA's Vaccine Consistency approach Project – et projekt der blev igangsat i 2010 for på sigt at reducere antallet af dyreforsøg betragteligt i forbindelse med kvalitetskontrol af både humane og veterinære vacciner. EPAA indledte projektet med det formål at løse tilbageværende videnskabelige og tekniske udfordringer i forbindelse med vaccinekvalitetskontrol uden brug af forsøgsdyr, ligesom de søgte at fremme en dyrefri tilgang på det lovmæssige område. Projektet har bestemt øget opmærksomheden om en dyrefri tilgang hos interessenter på området og projektet kan fremvise lovende resultater i forbindelse med humane rabies vacciner og clostridium septicum.

(Du kan i øvrigt læse mere om projektet her (peer reviewed article): De Mattia et al 2015, The Vaccines Consistency Approach Project: an EPAA initiative, Pharmeuro-pa Bio & SN, May 2015, p. 30-56)

Symposium 13.-14. september 2016

PROGRAM

13. September

9.00-10.00	Registration and breakfast	-
10.00-10.10	Welcome by moderator	Axel Kornerup Hansen The Danish 3R-Center
10.10-10.55	Animals – are they almost people?	Lone Frank Author & Science journalist
10.55-11.05	The Danish 3R-Center – successes so far	Christine Nellemann The Danish 3R-Center
11.05-11.20	Break	-
11.20-11.45	Laboratory animals: perspectives from an animal welfare organization	Kirsten Rosenmaj Jacobsen The Danish Animal Welfare Society
11.45-12.00	Is it possible to reduce group size or increase power by using mice with high responding microbiota in studies of dermatitis?	Line Sidsel Fisker Zachariassen University of Copenhagen
12.00-13.00	Lunch	-
13.00-13.40	Successes, current activities and future plans of the German Centre for the Protection of Laboratory Animals (Bf3R)	Barbara Grune BfR
13.40-13.55	Towards better brain cancer treatment with novel in vitro models and fewer animal experiments	Bjarne Winther Kristensen University of Southern Denmark
13.55-14.40	Recent Highlights from EURL ECVAM	Susanne Belz (EURL-ECVAM)
14.40-15.00	Break	-
15.00-15.15	Refinement of animal models of pain: Establishment of strategies to alleviate avoidable pain in rat models for pain and inflammation	Klas Abelson University of Copenhagen
15.15-16.00	EPAA progress and successes in 3Rs for biologicals	Catrina Stirling European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing
16.00-18.00	Poster session with wine, cheese and networking	-

14. September

08.30-09.00	Breakfast	-
09.00-09.30	The OECD framework for Adverse Outcome Pathways Development and Application	Magda Sachana OECD
09.30-09.50	The Danish 3R Survey – Knowledge, attitudes and experiences with the 3Rs among researchers involved in animal experiments in Denmark	Jesper Lassen University of Copenhagen
09.50-10.15	CRACK IT Solutions: successes from the NC3Rs technology partnering hub	Joanna Edwards NC3R
10.15-10.45	Break	-
10.45-10.55	Introducing the 3R prize winner	Lisbeth E. Knudsen The Danish 3R-Center
10.55-11.05	3R – prize winner	QSAR-team
11.05-11.50	Preparing dogs for study life: improving welfare, efficiency and data output	Laura Hall University of Sterling, NC3R Prize Winner
11.50-12.35	The RSPCA and the 3Rs: the scientific animal welfare organisation as a catalyst for change	Elliot Lilley RSPCA
12.35-12.50	Pathological and immunological consequences of different blood samplings procedures in mice	Dorte Bratbo Sørensen University of Copenhagen
12.50-13.00	Concluding remarks	Axel Kornerup Hansen
13.00-15.00	Lunch and networking	-

THE OECD FRAMEWORK FOR ADVERSE OUTCOME PATHWAYS DEVELOPMENT AND APPLICATION

Magda Sachana, OECD

Første oplægsholder på symposiets andendag var Magda Sachana fra OECD. Hun indledte med at fortælle om, at kemikalier i OECD-landene traditionelt set er blevet testet vha. dyreforsøg for at undersøge kemikaliernes eventuelle problematiske effekter for menneske eller miljø. I næsten 35 år har OECD harmoniseret disse in vivo testmetoder og skabt test-retningslinier, som er internationalt anerkendte standarder – i øvrigt sammen med OECD's principper om god laboratoriepraksis.

På verdensplan benyttes mange forsøgsdyr til sådanne test (ikke så mange i Danmark), hvoraf mange er enormt ressourcekrævende – både mht. forsøgsdyrsantal og tidsforbrug. I følge OECD kræves der således hele 5.000 forsøgsdyr til at teste et kemikalie, ligesom tidsforbruget kan løbe op i flere år med testpriser på imellem 2.000 EUR og 2.000.000 EUR. Idet der findes i omegnen af 100.000 kemikalier på markedet er tests baseret på dyreforsøg ikke ressourcemæssigt mulige, hvorfor kun 10-20% er blevet undersøgt. Af dyrevelfærds- og ressourcemæssige årsager er det derfor nødvendigt at udvikle metoder, der muliggør test af kemikalier med en langt kortere tidshorisont.

OECD har allerede standardiseret nogle dyrefri testmetoder til test af en række toksikologiske effekter – det værende sig test for hud- og øjenkorrosion, irritation, fototoksicitet, genotoksicitet og hormonforstyrrelser. Det er eksempelvis muligt at teste korrosivitet og irritation vha. in vitro metoder, som er baseret på humane hudmodeller, der efterligner de øvre lag af den menneskelige hud.

THE DANISH 3R SURVEY – KNOWLEDGE, ATTITUDES AND EXPERIENCES WITH THE 3RS AMONG RESEARCHERS INVOLVED IN ANIMAL EXPERIMENTS IN DENMARK

Jesper Lassen, Københavns Universitet

Danmarks 3R-Center havde igangsat den danske 3R-undersøgelse (2016), som Jesper Lassen stod i spidsen for og præsenterede på årets symposium.

Undersøgelsen havde til formål at studere danske forsøgsdyrforskeres viden om, holdninger til og erfaringer med de 3R'er. Desuden var det målet at kortlægge forskernes forventninger til Danmarks 3R-Center. I alt 293 forsøgsdyrforskere besvarede det spørgeskema, som var blevet udviklet til formålet.

Flertallet af forsøgsdyrforskerne vurderede selv, at de har en god viden om de 3R'er. Tilsvarende viste undersøgelsen, at forskernes faktiske viden også er relativ høj. Det viste sig, at forskerne har en højere grad af viden om reduction og replacement end om refinement, som er på et lidt lavere niveau.

Kortlægningen af forskernes konkrete erfaringer med implementering af de 3R'er viste, at et stort flertal oplever, at refinement og reduction spiller en væsentlig rolle når de planlægger og udfører forsøg med dyr. Ligeledes angav mange, at de har udviklet teknikker med henblik på at opnå refinement og reduction. Undersøgelsen viste også, at replacement spiller en vis rolle, når forsøg planlægges og designes, omend det er uklart, hvordan dette foregår i praksis.

Et stort flertal, af de forskere der deltog i undersøgelsen, mener ikke, en implementering af de 3R'er vil være ødelæggende for deres arbejde, ligesom mange heller ikke ser nogen særlige barrierer for at implementere de tre principper. På trods af dette er det dog kun et mindretal, der mener, at man i fremtiden vil nå målet om fuldstændig replacement og dermed helt kan undgå dyreforsøg.

Direkte adspurgt om barriererne for yderligere implementering af de 3R'er var der mange, der pegede på manglende relevant forskning og innovation, som en betydelig faktor. Desuden blev der peget på øget datadeling samt yderligere samarbejde forskere imellem som faktorer, der vil kunne fremme implementeringen af reduction. Tilsvarende blev videnskabelige faktorer, som bedre tilgængelighed af men-

neskeligt væv, flere relevante cellekulturer og bedre computermodeller identificeret som de vigtigste betingelser for yderligere replacement.

Danmarks 3R-Center viste sig at være forholdsvis velkendt blandt forskerne, hvoraf flertallet desuden mener, at centeret spiller en vigtig rolle for forskere, der arbejder med forsøgsdyr i Danmark.

Samlet set viste undersøgelsen, at der er signifikante forskelle mellem forskere afhængig af, om de er ansat i offentlige eller private virksomheder. De privatansatte forskere vurderede således eget vidensniveau til at være højere, ligesom de også viste sig at have en bedre faktisk forståelse af de tre principper. I tilgift viste undersøgelsen, at der er en betydelig forskel mellem de to grupper opmærksomhed på de 3R'er. Privat ansatte forskere overvejer eksempelvis først og fremmest de 3R'er i forbindelse med deres daglige arbejde med dyrene, hvorimod de offentligt ansatte fortrinsvist overvejede de 3R'er i forbindelse med design af projekter og i forbindelse med ansøgninger om godkendelse.

Undersøgelsen peger på en række forhold, som det anbefales at det danske 3R-center tager højde for i det fremtidige arbejde. Det anbefales således, at der anlægges en dobbeltstrategi, hvor der på den ene side fokuseres på, at information om de tre R'er målrettes forsøgsdyrforskere i den offentlige sektor, hvor der synes at være et særligt behov for yderligere viden, som kan bidrage til at gøre de 3R'er operationelle i det daglige arbejde med dyrene. På den anden side bør der, som efterlyst af de privatansatte, fortsat arbejdes med netværksdannelse forskergrupper imellem – fx i forbindelse med afholdelsen af konferencer og seminarer, som det årlige 3R-symposium.

CRACK IT SOLUTIONS: SUCCESSES FROM THE NC3RS TECHNOLOGY PARTNERING HUB

Joanna Edwards, NC3Rs

Næste oplægsholder var Joanna Edwards fra NC3Rs, der blev etableret af den engelske regering i 2004 for med udgangspunkt i de 3R'er at støtte videnskab, innovation og dyrevelfærd – med et årligt budget på i omegnen af £10 millioner.

En vigtig del af arbejdet hos NC3Rs er arbejdet med CRACK IT Challenges og CRACK IT Solutions. Førstnævnte skal være industrien behjælpelig med at finde løsninger på specifikke udfordringer på en sådan måde, at det i 3R-mæssig henseende vil resultere i fordele. Sidstnævnte skal ved hjælp af NC3Rs store netværk i universitetsverdenen og industrien fremme allerede eksisterende forskning og teknologi med 3R-potentiale ved at opspore samarbejdspartnere, der kan løfte forskningen/ teknologien til et nyt niveau.

Joanna kunne præsentere flere succeser fra CRACK IT Solutions-programmet – eksempelvis et der relaterer sig til udvikling af medicin. Nyretoksicitet er en hyppig årsag til, at medicin ikke opnår godkendelse til at anvende. En forsker (Dr Colin Brown, Newcastle University) havde således udviklet en human cellemodel (In vitro renal proximal tubule assay for drug safety testing), hvilken han håbede kunne anvendes af industrien til at screene stoffer for at give en tidlig indikation på nefrotoksicitet (skader på nyrene forårsaget af kemisk eksponering). Dr Colin Brown ønskede først at finde samarbejdspartner, der kunne give ham adgang til forbindelser med nefrotoksiske egenskaber, med hvilke han kunne validere sin model. Dernæst ønskede han et samarbejde, der kunne forbedre modellens kompleksitet.

CRACK IT Solutions-programmet resulterede i, at Dr Colin Brown landede en aftale med SOLVO bioteknologi, som nu tilbyder screeningsmetoden til deres kunder – et resultat af dette er, at teknologien anvendes af de fleste farmaceutiske virksomheder, hvorved virksomhederne reducerer deres forsøgsdyrsantal, ligesom de kan undgå videre test af forbindelser, der med stor sandsynlighed resulterer i skader på nyrene.

Uddeling af Danmarks 3R-Centers 3R-pris 2016

Næste punkt i programmet var årets prisuddeling. 3R-prisen 2016 tildeltes QSAR-teamet på DTU. Teamet har i mere end 15 år udført en stor indsats for at levere et vægtigt dansk bidrag til området "computerbaserede forudsigelser af kemikaliers farlighed".

I indstillingen præsenteredes teamets bidrag på denne måde:

Indsatsen har bidraget til og haft meget stor betydning for:

- OECD's projekt om at udbrede brugen af QSAR i myndighedsarbejde og industrien. I den forbindelse er der igennem mange år udviklet et omfattende og frit tilgængeligt software-system, 'OECD QSAR Toolbox', hvor Eva Bay Wedebye og Nikolai Georgiev Nikolov har bidraget og stadig bidrager til både udvikling og indhold. Denne toolbox er sidenhen benyttet af rigtig mange forskere og firmaer verden over – bl.a. af konsulentvirksomheder i deres arbejde med at rådgive lægemiddelbranchen
- Rådgivning af Miljøstyrelsen i forbindelse med at forudsige farlighed for de mange kemikalier, som vi mangler viden om samt at prioritere indsatsen vedr. disse kemikalier
- Etablering og faglig udvikling af DTU's spin-out firma Saxocon, der leverer ydelser til lægemiddelbranchen vedr. lægemiddelkandidater og forureninger i lægemidler (www.saxocon.com).

Indsatsen vil i fremtiden bidrage til:

- Udvikling af integrerede teststrategier for kemikalier og lægemidler, som vil udgøre et nyt paradigme for farverurdering af kemikalier og lægemidler
- Udvikling af sikre kemiske stoffer til substitution af farlige stoffer, da computermodellerne indledningsvist kan screene mange kandidater for uønskede effekter
- Udvikling af QSAR-modeller for vigtige mekanismer identificeret i OECD's 'Adverse Outcome Pathways' (AOP), som kan bruges til at forudsige uønskede effekter. Dette kan give et mere målrettet design af dyreforsøg, hvor der opnås bedre og mere relevant information
- At farlighedsvurdere indholdsstoffer i kosmetik, da det er blevet forbudt at anvende forsøgsdyr hertil.

Teamets hovedkræfter er i dag Eva Bay Wedebye og Nikolai Georgiev Nikolov, hvis indsats er internationalt anerkendt. Indsatsen har haft stor betydning for at reducere anvendelsen af forsøgsdyr ved test af kemikalier og lægemidler, hvilket er en vægtig årsag til, at Danmarks 3R-Centers bestyrelse valgte at tildele QSAR-teamet årets 3R-pris.

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 med det årlige symposium. I tiden inden symposiet kan indstillinger indsendes til Danmarks 3R-Center, hvorefter bestyrelsen beslutter, hvem der skal tildeles prisen. Med prisen følger et diplom og 10.000 kr.



FOTO: Sønderby & Grathwohl Fotografi

PREPARING DOGS FOR STUDY LIFE: IMPROVING WELFARE, EFFICIENCY AND DATA OUTPUT

Laura Hall, University of Sterling

Laura Hall tog sit udgangspunkt i det forhold, at selvom der på verdensplan benyttes mange hunde i forsøg (i Danmark benyttedes 68 hunde i 2015), så har vi kun en vis viden om den indvirkning, de rutinemæssige handlinger relateret til forsøgene har på hundenes velfærd.

Laura præsenterede i hendes tale en række teknikker til at forberede hunde til et liv som forsøgshund, der kan resultere i diverse forbedringer – det værende sig bedre håndtering af hundene, reduceret risiko for skader på dyr og ansatte, større personaletilfredshed, bedre dyrevelfærd mv.

Som med en lang række andre refinement-tiltag er det også nødvendigt at vurdere virkningerne af uddannelsesprogrammet ved hjælp af en valideret metode, hvorfor

man fra forskningsgruppens side har udviklet et velfærds-overvågningsværktøj, som kan benyttes af dyrepassere mv. til at monitorere virkningen af uddannelsen.

Laura kunne desuden præsentere hjemmesiden <http://www.refiningdogcare.com/>, der tilbyder diverse ressourcer til folk der på den ene eller anden måde beskæftiger sig med forsøgshunde.

THE RSPCA AND THE 3RS: THE SCIENTIFIC ANIMAL WELFARE ORGANISATION AS A CATALYST FOR CHANGE

Elliot Lilley, RSPCA

Elliot Lilley arbejder i forsøgsdyrsafdelingen hos Royal Society for the Prevention of Cruelty to Animals (RSPCA). I afdelingen har de defineret en række nøglearbejdsområder, som skal bane vejen for deres principielle mål om at erstatte forsøgsdyr med humane alternativer. Arbejdsområderne er som følger: Udfordre brugen af dyr – etisk

og videnskabeligt; Sikre en effektiv og godt håndhævet regulering af dyreforsøg; Løfte standarder internationalt; Fremme en åben og ærlig debat; Fremme dyrevelfærd i undervisningsøjemed på videregående uddannelser; Reducere brugen af forsøgsdyr og lidelsen hos disse.

Afdelingen har i en årrække været involveret i dannelsen af såkaldte Expert Working Groups, for at diskutere bedste praksis og formulere vejledninger for det bredere videnskabelige miljø. Ekspertgrupperne har som regel haft deltagelse af forskere fra både universitetsverdenen og industrien, dyrlæger og dyreteknikere – alle sammen med ekspertise inden for det givne emne.

RSPCA har senest formet en ekspertgruppe, som fokuserer på implementeringen af de 3R'er på forskningsområder, hvor dyreforsøg med en betydelig belastning af dyrene kan forekomme. Elliot Lilley kunne fortælle, at de allerede havde offentliggjort vejledninger vedr. forfinelse af epilepsimodeller, eksperimentel autoimmun encephalomyelitis, rheumatoid arthritis og sepsis. Som tidligere nævnt i denne årsrapport vil dyreforsøg med en betydelig belastning også have Danmarks 3R-Centers bestyrelses bevågenhed i 2017 for at undersøge muligheden for at erstatte, reducere eller forfine disse forsøg.

Nogle spændende initiativer, som Elliot kom ind på, relaterer til ovennævnte arbejdsområde om at løfte dyrevelfærdsmæssige standarder internationalt, nemlig deres uddannelsesarrangementer for embedsmænd, medlemmer af dyreetiske komiteer, forskere og dyrepassere,

som RSPCA har afholdt i lande som Bulgarien, Kroatien, Kina og Taiwan samt deres producerede materiale om dyrevelfærdsforbedringer på mange forskellige sprog. Som nævnt i beskrivelsen af EUSAAT-kongressen i Linz er 3R-konceptet i sin spædeste begyndelse i eksempelvis Kina, hvorfor lande og organisationer med længere traditioner på 3R-området har en vigtig rolle at spille i en yderligere udbredelse af konceptet – ikke bare nationalt, men også internationalt.

PATHOLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL CONSEQUENCES OF DIFFERENT BLOOD SAMPLINGS PROCEDURES IN MICE

Dorte Bratbo Sørensen, Københavns Universitet

Oplægget er ikke medtaget her, idet en projektbeskrivelse foreligger i appendix og en projektstatus findes i denne årsrapports første kapitel.

CONCLUDING REMARKS

Axel Kornerup Hansen, Danmarks 3R-Center

Axel takkede både foredragsholderne og de mange deltagere.

NB: Dette års symposium (2017) afholdes samme sted 7.-8. november.

”

The program was varied and interesting. While it is unlikely that I personally will attend the next symposium, I have feedback to colleagues that it was an interesting and relevant meeting and an NC3Rs representative may well attend next symposium in 2017.



FOTO: Sønderby & Grathwohl Fotografi

Tilfredshedsundersøgelse af symposiet

Efter at have foretaget en tilfredshedsundersøgelse blandt symposiets deltagere kunne vi konstatere, at folk generelt er yderst tilfredse med arrangementet. Flere end halvdelen af deltagerne havde taget sig tid til at besvare 3R-centerets udsendte spørgsmål, hvor deltageren bl.a. skulle anskueliggøre deres tilfredshed (eller mangel på samme) med en karakter fra 1 (ikke tilfreds) til 5 (meget tilfreds), hvilket resulterede i et gennemsnit på hele 4,1.

Mange deltagere havde valgt at give os noget input i forhold til næste års symposium. Flere har således ytret ønske om lidt længere pauser, ligesom mange har givet indtryk af, at nogle oplæg var for lange. Danmarks 3R-Center vil helt bestemt rette sig efter disse input, så næste års symposium kan blive endnu bedre.

”

Der kunne godt have været endnu flere oplæg om specifikke 3R relaterede studier – med præsentation af data. Nogle af de EU relaterede oplæg var lidt længere. Man kunne godt have nøjes med 1-2 af disse oplæg pr. dag, fx af 35 minutters varighed. Rigtig godt med poster session med vin/snacks.

”

Synes programmet er dynamisk ved at blande aktuel forskning med udenlandske måder at arbejde med 3R på. Dog synes jeg, kaffepauserne var lidt korte. Netværk er en stor del i disse arrangementer og der var flere jeg gerne ville have talt med, som jeg ikke nåede. Men ved godt det er en balance med de pauser.

4



3R-AKTIVITETER PÅ NOVO NORDISK

I lighed med sidste års årsrapport, hvor Danmarks 3R-Center gav ordet til Aarhus Universitet, for at høre om den 3R-indsats der foregår der, giver vi i år Novo Nordisk lejlighed til at fortælle om deres indsats på 3R-området. Det er vores opfattelse, at mange er nysgerrige omkring virksomhedens oprettelse af en intern 3R-afdeling, hvilken giver et indtryk af, at virksomheden, i lighed med Aarhus Universitet, tager arbejdet med de 3R'er seriøst.

3R STRATEGY & VETERINARY SERVICES – 3R-AFDELINGEN HOS NOVO NORDISK A/S

Stine Øvlisen

Director of 3R Strategy & Veterinary Services

Novo Nordisk besluttede i 2015 at indføre en mere strategisk tilgang til virksomhedens 3R-aktiviteter ved at oprette en centralt placeret 3R-afdeling (3R Strategy & Veterinary Services).



Afdelingen udgøres af et team på seks medarbejdere, som tilsammen har en stor erfaring indenfor forskning, veterinærvidenskab, forsøgsdyr og de tre R'er. Afdelingen er centralt placeret i hjertet af forskningen og er under ledelse af funktionschefen for Laboratory Animal Science (LAS) – den funktion, som også rummer dyrestaldene. Herved opnås den vigtige integration af afdelingen i både forskning og i det praktiske arbejde, som foregår i stalldene. 3R-afdelingens mål sammensættes på en sådan måde, at de søger at opfylde elementer af virksomhedens bioetik-strategi. Afdelingen søger at have både små og store projekter kørende sideløbende, ligesom der skal være igangværende aktiviteter indenfor alle de 3R'er – alle med det formål at opnå bedst mulige videnskabelige fremskridt med bedst muligt dyrevelfærd.

Afdelingen arbejder sammen med medarbejderne i forsknings- og udviklingsområderne for at skabe 3R-innovation med fokus på dyrevelfærd, dyreetik og forbedringer i brugen af forsøgsdyr, hvilket samtidigt styrker forskningen. Afdelingen fungerer som sparringspartner for de afdelinger, der arbejder med dyreforsøg og driver de aktiviteter, der identificeres indenfor de tre R'er. Alle aktiviteter har til formål at fremme dyrevelfærden – herunder reducere eller erstatte brugen af dyr – og bidrage til at opnå bedre videnskabelige data, for i sidste ende at kunne give patienter den bedst mulige behandling.

ERSTATNING (REPLACEMENT)

Et af afdelingens fokusområder er erstatning (replacement) af brugen af levende dyr. Der er igennem tiden opnået ganske betydelige resultater inden for erstatning på Novo Nordisk, herunder afskaffelsen af brugen af levende dyr til kvalitetskontrol af markedsførte produkter.

En læring fra dette arbejde var, at det kræver en dedikeret og målrettet indsats samt mange interessenters medvirken for at opnå succes hermed. Afdelingen skal derfor fungere som drivkraft i forhold til at opsøge muligheder for erstatning internt, prioritere og modne projektforslag, søge ressourcer samt, i samarbejde med de ansatte i involverede afdelinger, igangsætte projekter der skal reducere og på sigt søge at erstatte brugen af levende dyr.

Som startskud til denne opgave har afdelingen afholdt en workshop for medarbejdere på tværs af ekspertiser og forskningsområder med det formål at få genereret de første ideer til mulige erstatningstiltag. Et resultat af denne workshop er et udarbejdet idekatalog, hvor alle mulige – og (pt) umulige – forslag til erstatning og reduktion er blevet beskrevet. Med udgangspunkt i dette vil der blive dannet arbejdsgrupper og stillet projektforslag.

REDUKTION (REDUCTION)

Som et led i at identificere mulige projekter til erstatning af brugen af levende dyr er der også blevet identificeret en række tiltag, der potentielt kan reducere antallet af levende dyr. Disse ideer vil blive evalueret og modnet, ligesom der vil blive dannet arbejdsgrupper og stillet projektforslag som beskrevet ovenfor.

Der arbejdes desuden kontinuerligt i de enkelte forskningsafdelinger og projektgrupper med metodeforbedringer, som fører til reduktion og bedre videnskab. Som eksempler kan nævnes indførsel af "micro-sampling" og den derved nødvendige modifikation af assays og genbrug af dyr, hvor det set ud fra et dyrevelfærdsmæssigt synspunkt er muligt.

FORFINELSE (REFINEMENT)

Grundlaget for Novo Nordisk globale standarder er dansk og europæisk lovgivning, men holdninger og bedste praksis kan variere alt efter nationale forhold og lovgivning. For at sikre at hele organisationen overholder virksomhedens globale standarder, gennemfører Novo Nordisk et internt undervisningsprogram på alle firmaets forsøgsstalde, for de medarbejdere der arbejder med dyr,

ligesom der er indført et udvekslingsprogram for medarbejdere fra de forskellige sites. Dyrevelfærdsorganet, der godkender alle forsøg foretaget i Novo Nordisk-regi, fungerer som overordnet styregruppe for de lokale tilslutningsgivere (IACUC). På den måde tilsikres fælles linie og standarder. Eksempelvis er der på tværs af de globale forskningsenheder igangsat et projekt om at udarbejde bedste praksis retningslinjer for blodprøvetagning med udgangspunkt i relevante forsøgssopstillinger.

I en stor og global virksomhed kan der være langt mellem kollegaer, projektledere og søster-afdelinger. Det kan gøre vidensdeling mere kompliceret og øge risikoen for, at gode tiltag ikke udbredes til alle relevante parter hurtigt nok. For at imødekomme dette skal der opsamles og tilsikres deling af metodeforbedringer og forfinelse. Der er i den forbindelse oprettet et modelkatalog, så alle på tværs af afdelinger og globale sites kan følge samme fremgangsmåder og benytte samme metoder. Der er oprettet specifikke arbejdsgrupper med det formål at opsamle viden og forbedringer på nogle af de mest anvendte modeller, hvorved vi opnår de bedste og mest forfinede modeller. Som eksempel kan det nævnes, at vi i en af arbejdsgrupperne arbejder på at samle alle in-house-forbedringer og erfaringer opnået i inducerede diabetiske modeller for at tilsikre, at der benyttes den mest skånsomme og reproducerbare model, opbygget af alle de værdifulde tiltag medarbejdere på tværs af virksomheden global har iværksat.

For at garantere at 3R-tankegangen er en del af de videnskabelige og forretningsmæssige diskussioner der føres omkring forskningsprojekter og projektplaner, er der på møder, hvor dette diskuteres, nu en repræsentant fra 3R-afdelingen tilstede.

TILTAG PÅ TVÆRS MED SAMARBEJDSPARTNERE

Novo Nordisk udfører langt størstedelen af sine dyreforsøg internt, men en mindre del udføres hos eksterne samarbejdspartnere. Nogle af de vigtige tiltag vi har gjort for at forbedre vilkårene for vores dyr, er foregået i disse samarbejder. Vi oplever ofte, at vi og vore samarbejdspartnere fungerer som inspirationskilder for hinanden, og kan, via problemstillinger vi støder på i forløbet eller ved at udfordre hinanden, igangsætte initiativer, der fører til forbedringer for dyrene. Vi har med en kontrakt-forskningsorganisation (CRO) igangsat et projekt til at forbedre opstaldningen i forbindelse med regulatoriske forsøg med hunde og kan som første milepæl i projektet nu erstatte forsøg, hvor hundene var nødsaget til at gå enkeltvis med forsøg, hvor hundene kan gå parvis under forsøget. Dette har givet en mærkbar bedre velfærd for hundene.

STUDENTERPROJEKTER

En del af de opgaver der skal løses, herunder de problemstillinger der skal belyses for at adressere de 3R'er, vil foregå i form af kortere, tidsbegrænsede projekter. En meget vigtig samarbejdspartner i disse projekter er uddannelsesinstitutionerne, idet en række projekter vil kunne opstilles som elevopgaver, specialer samt Ph.d. afhandlinger og i form af Post Doc ansættelser. Denne type samarbejde er igangsat og flere vil løbende igangsættes efter behov.

UDDANNELSE, VIDENDELING OG INFORMATION

En vigtig del af arbejdet med løbende forbedringer i henhold til de 3R'er er i form af (videre-) uddannelse, vidensdeling og information. For at systematisere dette har vi oprettet LAS Academia, som udover at tilbyde de allerede etablerede kurser, nu også kommer til at udbyde et lang større antal kurser og workshops målrettet de behov, der findes i forskningen. Der afholdes løbende brugermøder, så vigtige informationer og nyeste tiltag deles. Som eksempel kan nævnes vores faste dialogmøder med tilladelsesindehavere.

Vidensdeling ud af huset er også en vigtig del af afdelingens opgaver. Det er vigtigt, at vi som virksomhed får delt de gode tiltag, vi udvikler, så også dyr andre steder kan få glæde af dem. Det kan vi gøre ved at deltage i kongresser, skrive artikler og holde foredrag, ligesom vi kan invitere interesserede inden for. Som afdeling har vi haft mulighed for at støtte de ansatte i forskningsafdelingerne i at få udarbejdet og indsendt 3R-tiltag til kongresser, de ellers ikke ville have deltaget i, eller få publiceret artikler. Vi indhenter også viden udefra på eget initiativ eller efter efterspørgsel fra kollegaer. For at udveksle viden er de ansatte i afdelingen aktive i forskellige eksterne fora, netværk og foreninger/grupper. 3R-afdelingen skal være "one point of entry" og repræsentant for Novo Nordisk i dyreetik- og dyrevelfærdssammenhænge.

Afdelingen er kommet godt fra start og har allerede vist sig at være en effektiv måde at hjælpe en forskningsorganisation med høje ambitioner, gode intentioner og engagerede medarbejdere på vej mod endnu flere tiltag for at erstatte, reducere og forfine brugen af de dyr, der er nødvendige i forskningen og udviklingen af lægemidler til at forbedre livskvaliteten for mennesker med alvorlige kroniske sygdomme.



INTERNATIONALT SAMARBEJDE

Danmarks 3R-Center har også i år (2016) haft et vidst fokus på internationale samarbejdspartnere, idet vores centers forholdsvis beskedne størrelse sammenlignet med eksempelvis engelske NC3Rs gør etableringen af et samarbejdsnetværk logisk i arbejdet på at udbrede kendskabet til de 3R'er. Vi har således deltaget i diverse møder i både nordisk og europæisk regi, ligesom vi har fået en aftale i stand med NC3Rs vedrørende udbredelse af 3R-materiale til alle landets forsøgssteder.

I 2016 modtog vi desuden den gode nyhed, at Sverige etablerer et 3R-center i 2017 – oven i købet med et betragteligt beløb i ryggen. I Danmarks 3R-Center føler vi os sikre på, at der her venter en overordentlig god samarbejdspartner. Måske svenskerne oven i købet kan søge inspiration hos os i etableringen af deres 3R-center, idet vi efterhånden er et både veletableret og veldrevet center.

FÖRSTÄRKT 3R-CENTRUM FÖR BÄTTRE DJURSKYDD

Regeringskancliet, 16. september 2016

Regeringen föreslår i budgetpropositionen 2017 om 15 miljoner kronor årligen 2017–2020 till kompetenscentrum för 3R-frågor. Verksamheten ska bidra till att stärka djurskyddet genom samordning och kompetensutveckling på djurförsöksområdet. Centret ska också stödja de djurförsöksetiska nämnderna i frågor om alternativa försöksmetoder.

Området för alternativa metoder till djurförsök, 3R-frågor (från engelskans replace, reduce och refine) är brett och omfattar många olika slag av verksamheter med ett flertal aktörer inblandade.

För att arbetet med alternativa metoder till djurförsök ska förbättras krävs det att berörda parter, såsom myndigheter, universitet och högskolor, forskningsfinansiärer och organisationer, erfarenheter och kompetens tas tillvara och att ett effektivt samarbete dem

emellan utvecklas. Jordbruksverkets nyinrättade 3R-centrum har till uppgift att koordinera 3R-frågorna i landet.

- Sverige är ett föregångsland vad det gäller djurskydd men det går ändå alltid att förbättra och därför känns det både naturligt och bra att vi nu kan komma i gång ordentligt med verksamheten för att minska behovet av djurförsök, säger landsbygdsminister Sven-Erik Bucht.

De medel som föreslås till riksdagen kommer vara betydelsefulla för att säkerställa en ansvarsfull användning av försöksdjur enligt de 3R:ns principer. Förstärkningen bidrar inte bara till ett stärkt djurskydd för försöksdjuren, utan bidrar också till forskningsutvecklingen. 3R-centret är också en viktig del i genomförandet av EU-direktivet om skydd av djur som används för vetenskapliga ändamål.

3R-CENTRET KOMMER ATT:

- Samordna och utveckla samarbetet mellan olika aktörer.
- Se till att berörda parter kompetens och erfarenhet tas till vara.
- Stödja de djurförsöksetiska nämnderna i frågor om alternativ till djurförsök.
- Samla in, bearbeta och sprida information om alternativa metoder.
- Medverka i beredningen av de statliga forskningsanslagen riktade till området.

3R STÅR FÖR:

- **Replace** – Att där det är möjligt ersätta djurförsök med andra metoder som inte inkluderar djur.
- **Reduction** – Att göra det möjligt för forskare att få ut tillräckligt med data från en mindre mängd använda djur.
- **Refinement** – Att förfinna metoderna för att minimera eventuell smärta och obehag hos försöksdjuren.

Förslagen i budgetpropositionen för 2017 bygger på en överenskommelse mellan regeringspartierna och Vänsterpartiet.

Møde mellem europæiske 3R-centre og EU-kommissionen

31. maj-1. juni, Ispra

Også i 2016 blev Danmarks 3R-Center inviteret til fællesmøde med andre europæiske 3R-centre. Mødet blev afholdt på EU-kommissionens forskningscenter EURL-ECVAM i Italien. Det første møde i denne kreds blev afholdt i 2015. Formålet med møderne er at etablere et tværgående samarbejde mellem centre med samme mål. Herved kan man lade sig inspirere af andres arbejde, ligesom samarbejde om projekter kan styrke vidensdelingen og 3R-udvikling på tværs af Europa.

Samtidigt kan ophængen til EU-kommissionen være med til at styrke EU's fokus på de 3R'er inden for medicinsk forskning. Det nuværende fokus for EURL-ECVAM har været særlig rettet mod erstatning af dyr til toksikologiske test.

På mødet fortsatte man arbejdet med at identificere samarbejdsmuligheder, men alene muligheden for at mødes og diskutere hinandens arbejde og initiativer var meget værdifuldt.

Møde med Mattilsynet

27.-28. oktober, Glostrup

I slutningen af oktober 2016 fik Danmarks 3R-Center besøg af en delegation fra det norske Mattilsyn, der svarer til Fødevarestyrelsen i Danmark. Mattilsynet er ansvarlig for at give tilladelse til at udføre dyreforsøg i Norge, ligesom de udfører tilsyn. Norge er som ikke EU-medlem ikke forpligtet til at implementere EU-direktivet, men direktivet er blevet inkluderet i EØS-aftalen og gennemføres i Norge (Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde (EØS) bygger på en aftale mellem EU og Norge, Island og Liechtenstein, som gør det muligt for de tre lande at være en del af EU's indre marked).

Derfor var delegationen meget interesseret i at høre om, hvordan vi griber implementeringen an i Danmark og hvilke udfordringer det har givet.

De var også meget interesseret i Danmarks 3R-Centers og Udvalget for Forsøgsdyr og Alternativers arbejde med at styrke både forskning, vidensdeling og implementering af 3R-initiativer. Nordmændene var imponerede over de mange projekter, vi har fået sat i søen. Vi holder kontakten ved lige fremover til glæde for 3R-udviklingen i begge lande.

Seminar: **How European Union Reference Centres for Animal Welfare could be organized,** 1. December, Uppsala

Danmarks 3R-Center er i samarbejde med Videncenter for Dyrevelfærd (DK), Swedish Centre for Animal Welfare (SCAW), Finnish Centre for Animal Welfare, Veterinærinstituttet (Norge) og Veterinarijos Akademija (Litauen) også aktiv i NordCAW (Nordic network for Communicating Animal Welfare), der arbejder på at styrke samarbejdet imellem de nordiske og baltiske lande mht. kommunikation af dyrevelfærdsmæssige emner.

For andet år i træk arrangerede NordCAW et seminar i Uppsala, som i år (2016) tog udgangspunkt i både EU's overvejelser om etableringen af en informationsplatform vedrørende dyrevelfærd for at fremme dialog og udveksle viden mellem interessenter samt den mulige revision af Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 882/2004 af 29. april 2004 om offentlig kontrol med henblik på verifikation af, at foderstof- og fødevarelovgivningen samt dyresundheds- og dyrevelfærdsbestemmelserne

overholdes. Revisionen indeholder to artikler om henholdsvis etableringen af en række referencecentre for dyrevelfærd og disses ansvarsområder og opgaver.

På denne baggrund diskuteredes bl.a. spørgsmålet: How will we get the stakeholders (farmers, industry, retailers, veterinarians, animal scientists, animal welfare organizations, consumers organizations etc.) connected, as a part, a reference group? Diskussionen tydeliggjorde, at de forskellige interessenters respektive agendaer kan besværliggøre et nært samarbejde i forbindelse med et referencecenter.

Danmarks 3R-Center anser dog stadigvæk kontakten til de øvrige samarbejdspartnere i NordCAW som værdifuld i arbejdet på at udbrede kendskabet til dyrevelfærd/forsøgsdyrsvelværd i de nordiske og baltiske lande, hvorfor vi fortsat vil holde denne forbindelse ved lige.

Forbedr din forskning – distribuering af materiale fra NC3Rs

Det engelske 3R-center – The National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research (NC3Rs), har udarbejdet en række ressourcer, som kan støtte forskning både før, under og efter forsøg udføres. Ressourcerne spænder fra værktøjer, som kan understøtte planlægning af studiedesign (Experimental Design Assistant (EDA), hjælp til fastsættelse og scoring af humane endepunkter (grimace scale posters for mus, rotter og kani-ner), ARRIVE guidelines, som en vigtig vejledning til korrekt og komplet publicering, samt CRACK-IT, som er en platform til udbredelse af 3R-rela-teret forskning.

Danmarks 3R-Center finder materialet særdeles relevant, hvorfor vi har valgt at udbrede ma-terialet og kendskabet hertil blandt forskere,

dyrepassere og andre med deres daglige gang i landets dyrestalde. Vi har således udsendt ma-terialet til alle landets dyrevelfærdsorganer, li-gesom interesserede kan bestille materialet på vores hjemmeside (3rcenter.dk/forskning/forbedr-din-forskning). Det er vores håb, at NC3Rs grimace scale posters kommer til at hænge på alle de steder i landet, hvor der udføres dyrefor-søg, hvormed personalet får en øget bevidsthed om dyrenes velbefindende.

Med udgangspunkt i NC3Rs materiale har vi desuden udarbejdet en reklameposter, som skal øge kendskabet til materialet blandt forskere, for at øge sandsynligheden for at de i forbindel-se med deres forskning vil benytte værktøjer som EDA og ARRIVE guidelines.



APPENDIX

Danmarks 3R-Center

Allerede i 2005 besluttede den danske regering at oprette Danish Consensus Platform for Alternatives to Animal Experiments (DACOPA) under det europæiske netværk ecopa (the european consensus-platform for alternatives).

Formålet med DACOPA var, at lade repræsentanter fra dyreværnsorganisationer, offentlig- og privat forskning samt myndigheder mødes for at tilstræbe konsensus om emner inden for dyreforsøg med særlig henblik på at fremme de 3R'er.

DACOPA bestod af en formand og to repræsentanter fra hver af de fire ovennævnte grupper, hvilket gav en mulighed for at erfaringsudveksle og diskutere, hvorledes man bedst muligt kunne fremme de 3R'er i Danmark og internationalt. DACOPA var dog udfordret af, at man ikke havde økonomiske midler til at iværksætte forskningsprojekter, ligesom man ikke havde sekretariatshjælp til at udføre de opgaver, man ønskede at gennemføre. Det var ikke tilfredsstillende for interessentgrupperne, hvilket kom til udtryk i en interessentanalyse, som blev foretaget i 2011/2012 blandt alle med interesse i for-

søgsdyrsområdet. Her lød det, stort set enstemmigt, at Danmark enten burde oprette et 3R-center med inspiration fra engelske NC3R (National Centre for the Replacement, Refinement & Reduction of Animals in Research) og tyske ZEBET (Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch am BfR) eller tilføre DACOPA tilstrækkelige økonomiske midler.

Efter forhandlinger mellem Fødevareministeriet, lægemiddelindustrien og en række dyrevelfærdsorganisationer blev man i foråret 2013 enige om at etablere Danmarks 3R-center med en faglig bestyrelse, eget budget, forskningsmidler og et sekretariat. Alternativfondet, Dyrenes Beskyttelse, Forsøgsdyrenes Værn, LEO Pharma, Lundbeck og Novo Nordisk besluttede at støtte centeret økonomisk, ligesom der fra Fødevareministeriet blev stillet drifts- og forskningsmidler til rådighed (Alternativfondet og Forsøgsdyrenes Værn er ikke længere bidragsydere til Danmarks 3R-Center). Dyreværnsorganisationernes Samarbejdsorganisation (DOSO) er fra og med 2017 også bidragsyder til Danmarks 3R-Center.

BESTYRELSEN



De syv medlemmer af bestyrelsen er: **Christine Nellemann**, formand, **Peter Bollen**, **Axel Kornerup Hansen**, **Lisbeth E. Knudsen**, **Jan Lund Ottesen**, **Erwin L. Roggen** og **Adrian Smith**.

Peter Bie fra Dyreforsøgstilsynet tilknyttet bestyrelsen som observatør.

CHRISTINE NELLEMANN (FORMAND)

Christine Nellemann er uddannet humanbiolog og har en Ph.d. fra Panum Institutet. Hun har siden været ansat i afdelingen for Toksikologi og Risikovurdering i DTU Fødevareinstituttet, hvor hun i dag fungerer som institutdirektør. Christines vision for 3R-området er, at vi med en integreret tilgang til brugen af cellemodeller, computermodeller og dyremodeller kan komme langt med at forudsige og genskabe effekter i mennesker. Christine kan bidrage med den forskning og viden, de har på DTU Fødevareinstituttet inden for brug af QSAR (Quantitative structure–activity relationship modeller), et batteri af cellemodeller og avancerede dyremodeller til forudsigelse af effekter i mennesker.

Om målet for 3R-Centerets arbejde, udtaler Christine: *"Vi skal igangsætte ny forskning på området og synliggøre det arbejde, som foregår med at erstatte dyreforsøg, med at reducere antallet af dyreforsøg og med at forbedre forholdene for forsøgsdyr."*

PETER BOLLEN

Peter Bollen er lektor og afdelingsleder på Biomedicinsk Laboratorium ved Syddansk Universitet. Peter har siden 1992 arbejdet med forsøgsdyr. Hans interesseområder er anæstesiforbedringer, samt optimering af både opstaldning af forsøgsdyr og forsøgsdyrsernæring. Sidstnævnte var også emnet for hans Ph.d.-studie.

Det er Peters vision, at han i samarbejde med den øvrige bestyrelse kan finde nye veje for at øge kendskabet til 3R-principperne i både forskningsmiljø og samfund. Peter vil desuden benytte sit internationale netværk for at skabe kontakter med henblik på vidensdeling.

Peter har desuden et mål om, at der etableres en tankegang blandt forskere, hvor dyreforsøg ikke pr. automatik tænkes ind i et planlagt forsøg. Hvis dyreforsøg er uundgåeligt, skal de mindst belastende metoder benyttes, ligesom der ikke skal anvendes flere dyr end absolut nødvendigt. Dette mål opnås bedst ved vidensdeling – en viden der bl.a. kan opnås fra de projekter, som Danmarks 3R-Center støtter økonomisk.

AXEL KORNERUP HANSEN

Axel Kornerup Hansen er dyrlæge, har en veterinær doktorgrad og er professor i forsøgsdyrvidenskab og forsøgsdyrsvelfærd på Københavns Universitet. Han forsker indenfor områderne reduction og refinement – hovedsageligt hos gnavere.

Axels vision på 3R-området er, at der kan sikres reelle forbedringer i velfærden for de dyr, der anvendes i forskning og udvikling, ligesom det videnskabelige udbytte af det enkelte dyr optimeres, hvorved færre dyr er nødvendige i de enkelte forsøg.

Axel har god kontakt til forskningsverdenen og kan derfor være med til at iværksætte 3R-aktiviteter i forskningslaboratorierne. Han kan desuden bidrage til at overbevise forskere om, at brugen af færre dyr og optimerede forsøgsmetoder er i deres egen interesse.

Axel mener, at formålet med centerets arbejde er, at der igangsættes flere 3R-projekter af flere årsager. Refinement-projekter vil således øge forsøgsdyrsvelfærden, hvorved det bliver lidt sjovere at være forsøgsdyr, hvilket samtidig giver glattere forskere, idet disse skal belaste deres dyr mindre. Reduction-projekter der effektiviserer dyreforsøgene og dermed giver en højere udnyttelsesgrad af forsøgsdyrene og replacement-projekter, der kan føre til dyrefri forsøg, er også positive aspekter for forskerne.

LISBETH E. KNUDSEN

Lisbeth E. Knudsen er cand. scient. i toksikologisk biokemi, Ph.d. i biomedicin og professor i toksikologi, Københavns Universitet. Lisbeths forskning omfatter brug af in vitro cellekulturer og humant væv til dokumentation af toksikologiske mekanismer og effekter i mennesker udsat for miljøfremmede eksponeringer. Herved spares dyreforsøg. Data anvendes til forebyggelse af skadelige effekter på mennesker og indgår i myndigheders risikovurdering.

Lisbeth kan bidrage med sin meget omfattende faglige/videnskabelige erfaring indenfor 3R såvel nationalt som internationalt. Hun er p.t. præsident for ECOPA (European consensus platform for alternatives – www.ecopa.eu) og har været medlem af ESAC (European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing – ECVAM Scientific Advisory Committee).

Lisbeth var desuden tilknyttet DACOPA (Danish Consensus Platform for Alternatives to Animal Experiments), som var forløberen for Danmarks 3R-Center.

Lisbeth ser målet for 3R-centerets arbejde sådan her: "Jeg har visioner om at synliggøre dyre-fri undersøgelsesmetoder, formidle om 3R i Danmark til et bredere forum og igangsætte forskningsprojekter indenfor dyre-fri studier, herunder udvikle et forskeruddannelsesprogram tilknyttet de nationale forskerskoler."

JAN LUND OTTESEN

Jan Lund Ottesen er uddannet dyrlæge, har en Ph.d. og har beskæftiget sig med forsøgsdyr hos Novo Nordisk i mere end 25 år. Han er desuden European Veterinary Specialist in Laboratory Animal Medicine & ECLAM (European College of Laboratory Animal Medicine) de facto diplomat (dipECLAM).

Visionen for 3R-Centeret indbefatter for Jan, at alle arbejder efter 3R-princippet, så der kun bruges det antal dyr, der er nødvendigt for at få svar på den ønskede hypotese; at de dyr der bruges, har et så godt liv, som de kan få det i vores varetægt; og at vi gør hvad der er muligt for at benytte forskningsredskaber, der ikke indebærer brug af dyr. Jan har erfaring i at fastsætte og opnå årlige mål og udvikle strategi indenfor 3R-arbejde. Den erfaring kan være med til at sikre centeret målbare resultater med fokus på, hvilke initiativer der med størst sandsynlighed kan blive til gavn for forsøgsdyr i Danmark. Jan ser 3R-Centerets mission som: øget samarbejde indenfor 3R feltet; bedre formidling af 3R-området; øget 3R-forskning indenfor områder der kan anvendes umiddelbart; dokumenterbare resultater (både på kort og langt sigt).

ERWIN L ROGGEN

Erwin L Roggen har en Ph.d. i Biokemi og er stifter af firmaet 3Rs Management and Consulting ApS. Erwin har knap 25 års erfaring med udviklingen af dyrefri testmetoder og godt 10 års erfaring med implementering, anvendelse og validering af disse metoder.

Erwins langsigtede vision på 3R-området er anvendelse og accept hos både industri og myndigheder af testmetoder og strategier, som er med til at sikre sundhed og sikkerhed uden brug af dyremodeller.

Erwin har et globalt netværk, som aktivt driver udvikling, overførsel og implementering af dyrefri testmetoder, samt anvendelse og validering af disse metoder hos både industrien (produktudvikling) og myndighederne (risikovurdering).

Som mål for 3R-Centerets arbejde ser Erwin centerets vigtigste mål etableringen af et miljø, hvor der først tænkes dyre-fri strategier og derefter i refinement- og reductionstrategier, når der skal testes, udvikles og markedsføres nye produkter. Nøgleordene er vidensindsamling og -deling, erfaringsudveksling og etablering af bedste 3R-praksis, kommunikation, undervisning/træning og facilitering af implementering, anvendelse og videnskabelig validering af nye metoder indenfor 3R strategierne.

ADRIAN SMITH

Adrian Smith er britisk veterinær, men har været bosat i Norge igennem de sidste 30 år. Han har arbejdet indenfor mange forskellige områder i det norske forsøgsdyrsmiljø. Siden 2007 har han virket som sekretær for Norecopa – den nationale konsensus-plattform for erstatning, reduktion og forbedring af dyreforsøg.

Adrian har opnået en stor viden om 3R-ressourcer gennem sit arbejde i miljøet, ligesom han har et godt netværk. Han har arbejdet både som forsker, repræsentant for myndighederne, ansvarlig for en dyreafdeling og som videns-formidler om alternativer, hvorfor han kan se sagen fra flere sider.

De vigtigste opgaver for 3R-Centeret er, ifølge Adrian Smith, at fremskridt på 3R-området hurtigt kommunikeres ud i både Danmark og omverdenen, ligesom den gensidige forståelse, respekt og videnudveksling mellem de forskellige interessenter skal øges. Adrian vil desuden arbejde for, at forskningsområdet tilføres flere midler.

SEKRETARIATET

Tom Bengtsen, sekretariatsleder, dyrlæge

Kirsten Bayer Andersen, dyrlæge

Rasmus Normann Nielsen, cand. mag.

Louise Holm Parby, biolog

Lise Tønner, dyrlæge

Malene Brøgger Jensen, biologistuderende

Du kan kontakte sekretariatet på info@3rcenter.dk

DE 3R'ER – REPLACEMENT, REDUCTION OG REFINEMENT

Det er William Russell og Rex Burch, som står bag konceptet om de 3 R'er, som de beskrev i det videnskabelige studie *The Principles of Humane Experimental Technique* fra 1959. Det var den stigende anvendelse af forsøgsdyr inden for forskning, der nødvendiggjorde fokus på dyrenes velfærd og den etiske problematik i at skulle tilføre dem smerte og tilhørende stress.

Ønsket om at forskningsverdenen samlet kunne følge visse retningslinjer for at reducere antallet af forsøgsdyr og mindske dyrenes lidelser blev til Russell og Burch's 3R-koncept – Replacement, Reduction og Refinement. Nedenfor følger definitionerne på de 3R'er, som bestyrelsen i Danmarks 3R-Center har udarbejdet efter inspiration fra Russell og Burch.

REPLACEMENT (ERSTATNING)

Erstatning (replacement) betyder, at man erstatter de forsøg, hvor der eksperimenteres på levende dyr (dyr omfattet af dyreværnsloven), med forsøg, hvor der ikke anvendes hele, levende hvirveldyr. Erstatning kan således være de tilfælde, hvor der eksperimenteres på 1) celler eller isolerede organer, 2) døde hvirveldyr, 3) hvirvelløse dyr (undtagen cephalopoder), planter eller mikroorganismer, 4) syntetisk eller elektronisk materiale og 5) frivillige forsøgspersoner.

REDUCTION (REDUKTION)

Reduktion i antal dyr anvendt til at opnå en bestemt mængde viden med den fornødne præcision.

Reduktion omfatter de tilfælde, hvor der til et givet forhold i en bestemt forsøgsopstilling kan anvendes et mindre antal dyr i forhold til tidligere. Reduktion skal således altid være et mål for en nedgang i antallet af dyr, der anvendes til at producere en bestemt mængde viden, og ikke som et mål for, hvorvidt en given organisation, stat eller virksomhed samlet set har

anvendt færre dyr i en given tidsperiode end i tilsvarende tidligere tidsperioder.

Udvikling af dyremodeller med henblik på forøgelse af det videnskabelige udbytte af det enkelte dyr, betragtes således også som en reduktion. Reduktion kan bl.a. opnås ved screeninger med dyrefri modeller eller teknologier forud for dyreforsøg, ved at anvende dyr med præcis de egenskaber man er interesseret i eller ved at designe mere rationelle forsøg.

REFINEMENT (FORFINELSE)

Enhver nedsættelse i antallet af eller sværhedsgraden af belastende procedurer udført på de dyr, som det fortsat er nødvendigt at anvende. Forfinelse repræsenterer de tilfælde, hvor den belastning, som det enkelte dyr oplever ved at blive anvendt i en bestemt forsøgstype, er mindre i forhold til tidligere gennemførsler af samme forsøgstype. Denne velfærdsforbedring kan ske både ved at forbedre de procedurer, der anvendes som en del af forsøgsopstillingen, eller ved at forbedre rammerne omkring dyret.

Som det fremgår af definitionen af forfinelse er der et overlap med reduktionsprincippet, men forfinelse retter sig i højere grad mod selve den eksperimentelle praksis frem for antallet af dyr i forhold til mængden af viden. De eksisterende metoder kan forfines med henblik på at livskvaliteten øges f.eks. ved smertedækning eller bedre opstaldningsfaciliteter, der tilgodeser de forskellige dyrearters naturlige behov.

Et andet væsentligt indsatsområde for forfinelsesprincippet er de såkaldte humane endpoints, der omhandler kriterier for aflivning, afbrydelse af forsøg eller smertebehandling. Ofte kan forfinelse bestå i, at et endpoint defineres som tidlige symptomer på forgiftning eller sygdom frem for at lade forgiftningen eller sygdomsforløbet udspille sig til ende.

FORSKNINGSPROJEKTER STØTTET I 2014

Danmarks 3R-Center modtog i denne ansøgningsrunde 18 ansøgninger om økonomisk støtte. Heraf modtog nedenstående fire projekter penge.

FORFINELSE AF DYREMODELLER FOR SMERTE: UDVIKLING AF METODER FOR AT BEGRÆNSE SMERTE HOS FORSØGSROTTER I SMERTEFORSKNINGEN

Klas Abelson, Københavns Universitet

Kronisk smerte i forbindelse med f.eks. inflammatoriske sygdomme eller nerveskader er et meget stort problem hos mange mennesker, og behovet for fungerende medicinsk behandling er stort.

Anvendelse af dyremodeller er på nuværende tidspunkt helt nødvendigt for at kunne udvikle fungerende behandlinger mod kroniske smerter. Samtidigt er det et etisk problem at anvende dyr i denne forskning, da disse dyr ofte bliver påført en smerte, der ikke bliver behandlet, da behandlingen eventuelt kunne forstyrre de relevante parametre. Det er helt rigtigt i mange tilfælde – fx når man vil studere smerteadfærd. Men i andre tilfælde, hvor man vil studere udviklingen af de processer, der forårsager smerten og inflammationen, ville man eventuelt kunne give behandling mod smerten, hvis man finder en

smertelindrende metode, der påvirker de smertevoldende processer minimalt.

I dette forskningsprojekt vil forskningsgruppen undersøge, hvordan de parametre, som er relevante for at kunne studere, hvad det sker i kroppen ved inflammatoriske sygdomme og smerte, egentlig påvirkes, når man giver smertebehandling til dyrene. Vi vil give forskellige smertelægemidler med lille effekt på inflammation, som f.eks. buprenorfin, tramadol og gabapentin, til rotter der er model for arthritis. Derved vil effekterne på dyrenes velvære samt på relevante sygdomsparametre undersøges. Effekterne vil sammenlignes med dyr der ikke smertebehandles, samt med dyr der behandles med anti-inflammatoriske lægemidler.

Hypotesen er, at det i langt større udstrækning vil være muligt at smertebehandle rotter, som anvendes som modeller for inflammatorisk smerte end hvad for nuværende er tilfældet. Den viden vil kunne benyttes til at udvikle strategier for smertebehandling af disse dyremodeller. Dermed vil man kunne begrænse den smerte, dyrene bli-

ver påført og dermed holde den på et absolut minimum. Dette vil medføre en optimeret dyrevelfærd og mindsket stress, hvilket vil medføre mindre variation mellem de enkelte dyr og dermed mere pålidelige resultater af studierne.

På sigt vil projektet være til gavn såvel for velfærden hos dyr i smerteforskning, som for patienter med kroniske smerter, der vil få adgang til effektive lægemidler mod den kroniske smerte i fremtiden.

PATOLOGISKE OG IMMUNOLOGISKE KONSEKVENSER AF BLODPRØVETAGNING PÅ MUS

Dorte Bratbo Sørensen, Københavns Universitet

Der anvendes årligt millioner af mus til forskning verden over og disse museforsøg indebærer ofte en eller flere blodprøveudtagninger. Alligevel mangler der studier, som sammenligner de forskellige blodprøvetagningsmetoder og deres påvirkning af musene både med hensyn til vævsskader, effekt på immunsystemet og stress hos musene.

Det overordnede formål med nærværende projekt er derfor at beskrive og sammenligne lokale og systemiske patologiske og immunologiske forandringer og niveauet af stress, som musene udsættes for ved blodprøvetagning ved forskellige metoder. Vi tester seks udvalgte metoder, nemlig retrobulbar veneplexus punktur (øjeblik), vena submandibularis punktur (kindblod), vena sublingualis punktur (tungeblod), vena saphena punktur (bagbens-blod), haleblod fra halevenen samt halespids amputation.

Alle seks teknikker udføres af trænede dyreteknikere og musene aflives efter enten 6, 10 eller 24 timer eller 2, 4, 6, 8, 10 eller 12 dage efter indgrebet.

Efter aflivning udføres en komplet post mortem undersøgelse og blod, udvalgte indre organer og vævsprøver fra indstiksområdet indsamles. De patologiske forandringer, som er induceret af indgrebet samt hvor hurtigt disse skader heler, beskrives.

Til vurdering af betændelsesreaktionen (inflammationen) omkring indstiksstedet analyseres gen-ekspressionen af 15 udvalgte mediatorer for lokal, akut inflammation samt systemisk inflammation. Hertil anvendes kvantitativ PCR (Polymerase Chain Reaction) teknik. Relevante inflammationsmarkører i blodet måles med ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) teknik.

Niveauet af stresshormonet Corticosteron i serum bestemmes 6, 12 eller 24 timer efter blodprøvetagning for alle metoder. For vena sublingualis (tungeblod) anvendes Optical Projection Tomography (OPT) scanning til at konstruere et komplet tredimensionelt billede af fordelingen af inflammatoriske celler omkring indstiksstedet i tungen ved 6, 24 timer og 10 dage efter blodprøvetagningen. Dette studie vil give os en sammenhængende og udførlig beskrivelse af de forskellige påvirkninger, blodprøvetagning har på forsøgsmus, og det vil kunne danne basis for en detaljeret, gennearbejdet og brugbar vejledning til udvælgelse af den optimale blodprøvetagningsmetode til et specifikt forsøg.

STANDARDISERING AF TARMFLORAEN HOS MUS SOM ET REDSKAB TIL AT FORMINDSKE ANTALLET AF DYR I DE ENKELTE FORSØG

Axel Kornerup Hansen og Line Sidsel Fisker Zachariassen, Københavns Universitet

I gennem de sidste 5-10 år er det blevet stadig mere tydeligt, at sammensætningen af dyrenes tarmflora har stor betydning for, hvordan sygdomme kommer til udtryk i forsøgsmus. Jo mere forskellig dyrenes tarmflora er, jo mere uensartet reagerer de i forsøg, hvorfor flere dyr er nødvendige at anvende.

Der er derfor grund til at antage, at hvis man kan gøre tarmfloraen hos mus mere ensartet, så kan man også anvende færre mus i forsøg. Én af de sygdomsmodeller hvor man har set den mest udtalte sammenhæng, er en musemodel for børneeksem (atopisk dermatitis), hvorfor det er denne model, der arbejdes med i dette projekt. Aspektet er også relevant for andre sygdomsmodeller, såsom modeller for sukkersyge, fedme og Crohn's sygdom.

I forsøget podes mus uden tarmflora med tarmfloraen fra mus med enten en høj eller en lav gennemslagskraft af børneeksem. Det er håbet, at når man efterfølgende fremkalder børneeksem på musenes ører, så vil de mus, der har modtaget tarmfloraen fra mus med en høj gennemslagskraft af børneeksem reagere kraftigt og ensartet. I fremtiden vil man muligvis kunne fremstille mus til sådanne forsøg på denne facon og derfor anvende færre mus.

'DEN KUNSTIGE BLODÅRE' – EN MODEL TIL UNDER-SØGELSE AF ÅREFORKALKNING HOS DIABETIKERE

Mette Bjerre, Aarhus Universitet

Hvorfor disponerer diabetes for åreforkalkning? Jagten på det svar danner grundlag for gruppens forskning, der fokuserer på den af de diabetiske følgesygdomme, som rammer blodkar i hjerte og hjerne. Interessen for dette område skyldes, at dødeligheden som følge af åreforkalkning er næsten 5 gange højere hos diabetikerne end hos ikke-diabetikere. De kardiovaskulære følgesygdomme har således store konsekvenser for de mange mennesker, der rammes af diabetes.

Forskningsgruppe har de seneste 10 år etableret analyser til måling af biomarkører (proteiner) i blodprøver fra store grupper af patienter med akutte eller kroniske hjertesygdomme. Indtil videre har gruppen identificeret flere biomarkører, der kan bidrage til at forudsige, hvilke patienter der vil udvikle åreforkalkning. Nogle af biomarkørerne er desuden direkte proportionalt relateret til det gennemsnitslige blodsukkerniveau over tid vurderet ud fra målinger af glykeret hæmoglobin (HbA1c). Forskningsgruppens hypotese er derfor, at blodets koncentration af de pågældende biomarkører stiger som følge af det forhøjede blodsukker og herefter via endnu ukendte mekanismer medvirker til forkalkning af blodårerne.

For at undersøge de cirkulerende biomarkørers påvirkning af blodårerne er gruppen ved at videreudvikle en cellemodel, en slags kunstig blodåre, der efterligner betingelserne inde i kroppen. På den måde får forskningsgruppen mulighed for detaljeret at belyse samspillet mellem blodsukkerkoncentrationen og biomarkørenes indflydelse på den signalering, der efterfølgende foregår mellem de celler, der indgår i blodkarrets væg. Modellen gør det muligt at ændre test-betingelserne således, at eksempelvis betydningen af diabetesvarighed, blodsukkerniveau eller betydningen af tidligere åreforkalkning kan belyses.

Gennem de planlagte forskningsprojekter forventes det, at gruppen vil opnå en mere dybdegående forståelse af de mekanismer, der ligger til grund for udviklingen af åreforkalkning hos diabetikere. Med denne viden vil der være skabt potentiale for at forbedre behandlingen og, måske endnu vigtigere, mulighed for at forebygge diabetiske sen-komplikationer. Med udviklingen af en kunstig blodåre som model, sigter vi mod at reducere og begrænse brugen af dyremodeller i undersøgelser af mekanismerne bag åreforkalkning hos diabetikere.

PROJEKTER STØTTET I 2015

Danmarks 3R-Center modtog i 2015 21 ansøgninger om støtte, hvoraf nedenstående tre projekter tilsammen modtog 1,3 millioner kroner.

KUNSTIG HUD I EN PETRISKÅL SOM ALTERNATIV TIL FORSØGSDYR

Mette Elena Skindersø, Statens Serum Institut

Ved at etablere et alternativ til dyreforsøg ønsker projektgruppen at halvere antallet af forsøgsmus, der anvendes til at forske i hudinfektioner. Alene i Danmark bruges der mindst 500 forsøgsmus om året alene til hudinfektionsstudier, hvilket for hele EU svarer til omkring 25.000 mus. Det forventes, at kunstig hud dyrket i en petriskål kan bruges til at teste ny medicin mod hudinfektioner forårsaget af f.eks. resistente stafylokokker – herunder MRSA.

Det undersøges også, om kunstig hud kan erstatte dyreforsøg ved sammenligning af sygdomsfremkaldende egenskaber af forskellige bakteriestammer, for derved at kunne bruge metoden så bredt som muligt.

Den kunstige hud der bruges er baseret på hudceller doneret af mennesker der f. eks. har fået fjernet overskydende hud efter en fedmeoperation.

Projektet vil benytte data fra tidligere forsøg med hudinfektion af mus som sammenligningsgrundlag. Dermed involverer projektet ikke udførelse af nye dyreforsøg.

Udover etiske problemer i forbindelse med at anvende dyreforsøg, er det også meget dyrt og besværligt at lave eksperimenter med dyr. Muligheden for at erstatte i hvert fald en del dyreforsøg med et cellebaseret alternativ vil derfor også gøre det både billigere og nemmere at teste f.eks. nye slags antibakterielle stoffer. Desuden kan den kunstige hud dyrkes ved anvendelse af forholdsvis simpelt laboratorium-udstyr, hvorved også laboratorier der ikke har faciliteter til at foretage dyreforsøg, kan udføre infektions-studier.

Dermed er et sådant alternativ ikke bare godt for dyrevelfærden, men også for samfundet generelt og for forskningen i ny medicin især.

KUNSTIG HUD I EN PETRISKÅL SOM ALTERNATIV TIL FORSØGSDYR

Mette Elena Skindersø, Statens Serum Institut

Ved at etablere et alternativ til dyreforsøg ønsker projektgruppen at halvere antallet af forsøgsmus, der anvendes til at forske i hudinfektioner. Alene i Danmark bruges der mindst 500 forsøgsmus om året alene til hudinfektionsstudier, hvilket for hele EU svarer til omkring 25.000 mus. Det forventes, at kunstig hud dyrket i en petriskål kan bruges til at teste ny medicin mod hudinfektioner forårsaget af f.eks. resistente stafylokokker – herunder MRSA.

Det undersøges også, om kunstig hud kan erstatte dyreforsøg ved sammenligning af sygdomsfremkaldende egenskaber af forskellige bakteriestammer, for derved at kunne bruge metoden så bredt som muligt.

Den kunstige hud der bruges er baseret på hudceller doneret af mennesker der f. eks. har fået fjernet overskydende hud efter en fedmeoperation.

Projektet vil benytte data fra tidligere forsøg med hudinfektion af mus som sammenligningsgrundlag. Dermed involverer projektet ikke udførelse af nye dyreforsøg.

Udover etiske problemer i forbindelse med at anvende dyreforsøg, er det også meget dyrt og besværligt at lave eksperimenter med dyr. Muligheden for at erstatte i hvert fald en del dyreforsøg med et cellebaseret alternativ vil derfor også gøre det både billigere og nemmere at teste f.eks. nye slags antibakterielle stoffer. Desuden kan

den kunstige hud dyrkes ved anvendelse af forholdsvis simpelt laboratorium-udstyr, hvorved også laboratorier der ikke har faciliteter til at foretage dyreforsøg, kan udføre infektions-studier.

Dermed er et sådant alternativ ikke bare godt for dyrevelfærden, men også for samfundet generelt og for forskningen i ny medicin især.

UDVIKLING AF EN REAGENSGLASMETODE TIL AT FORUDSIGE AKUT LUNGETOKSICITET AF IMPRÆGNERINGSSPRAYPRODUKTER

Jorid Birkelund Sørli, Karin Sørig Hougaard, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

Sprayprodukter til imprægnering fx sko, tekstiler og byggematerialer er udbredt både i private husholdninger og i industrien. Produkterne er beregnet til at danne en vand- og smudsafvisende film på overfladen af materialerne, som derved beskyttes.

I forbindelse med påføringen vil der dannes små væske-dråber i luften (aerosoler) som kan indåndes. En mindre del af de markedsførte produkter har desværre vist sig at kunne give anledning til akut forgiftning af brugeren og andre personer som opholder sig i nærheden af dem under sprayprocessen. Symptomerne er typisk hoste og åndenød, men kan i alvorligere tilfælde også inkludere nedsat lungefunktion og delvist sammenklappede lunger. Den gældende standardmetode til at undersøge sprayprodukter for akut lungetoksicitet er at lade mus eller rotter indånde aerosoler af produktet og måle på dyrenes vejtrækningsfunktion.

Vi har påvist, at giftigheden af imprægneringssprays kan skyldes at de ødelægger de såkaldte lungesurfaktant, som findes i den tynde væskefilm, som dækker lungerens inderside. Lungesurfaktant sørger for, at lungerne ikke klapper sammen under vejtrækningen, og netop det forhold at visse imprægneringssprayprodukter kan ødelægge lungesurfaktantens virkning, er en del af forklaringen på, at delvist lungekollaps ses ved sværere forgiftninger med disse produkter.

Ved at teste virkningen af en række sprayprodukter på lungesurfaktant isoleret fra slagtesvin har vi påvist at de produkter, som giver anledning til en akut lungetoksisk reaktion i mus, også ødelægger lungesurfaktant i en reagensglasopstilling. Desværre virker den eksisterende reagensglasmetode kun for produkter, som kan opløses i vand. Dermed har det ikke været muligt at teste de mange olieopløselige produkter som findes på markedet.

Formålet med det nye projekt er at videreudvikle reagensglasmetoden, så en bredere vifte af imprægneringssprayprodukter, herunder også de olieopløselige, kan te-

stes. Hvis metoden viser sig brugbar, kan den bruges til at screene nye sprayprodukter for akut lungegiftighed og dermed nedbringe antallet af forsøgsdyr til dette formål.

KAN HØNS IMMUNISERES MED EN AEROSOL I KOMBINATION MED VACCINERING? UNDERSØGELSE AF EN IKKE-INVASIV METODE FOR PRODUKTION AF ANTISTOFFER

Otto Kalliokoski, Københavns Universitet

En stor andel af alle forsøgsdyr på verdensplan anvendes til produktion frem for til forsøg: Polyklonale antistoffer er en milliardindustri, hvor immunforsvaret fra mus, rotter, kaniner, geder og andre pattedyr anvendes til at fremstille serum, der kan benyttes til f.eks. diagnosticering af sygdomme. Dyrene injiceres flere gange med f.eks. sygdomsrelevante proteiner sammen med en adjuvans (en opløsning, der forstærker immunsvaret), hvorefter blodprøver bliver opsamlet og antistofferne isoleres.

Disse polyklonale antistoffer udfylder en væsentlig rolle i moderne medicin og medicinsk forskning og er til stor gavn for samfundet. Produktionsprocessen kan dog forbedres i forhold til dyrevelfærd. Hvis antiserum fremstilles i høns behøver man ikke tage blodprøver. Et hønseæg er sprængfyldt med antistoffer, da ægget er evolutionært tilpasset til at beskytte potentielt afkom ved at drage fordel af hønens immunsystem. Ved at isolere antistoffer fra æg kan blodprøvetagning dermed elimineres fra antistofproduktion (og et æg giver langt flere antistoffer end en blodprøve fra f.eks. en kanin). Det eneste invasive indgreb, der er tilbage, er de injektioner med lokalirriterende adjuvans, som anvendes. Vi vil undersøge, hvorvidt disse indgreb kan elimineres, dvs. om fremstilling af polyklonale antistoffer kan gøres til en fuldstændigt ikke-invasiv proces, hvis den gennemføres i høns.

Høns – der lægger de æg, vi spiser – vaccineres rutinemæssigt mod en række sygdomme. Vacciner mod luftvejssygdomme gives ofte som en aerosol, hønsene inhalerer. Den svækkede virus, som udgør vaccinen, kan stadig komme ind i hønens krop gennem luftvejenes slimhinder. Der kommer den i kontakt med immunforsvarets celler, der hurtigt opbygger en immunitet over for den pågældende virus.

Vi ønsker at anvende denne proces ved at knytte proteinet til disse viruspartikler. Ved at få proteinerne til at følge virussen ind i hønens krop, håber vi på at kunne slå to fluer med ét smæk: at vaccinere en høne samtidig med at den immuniseres mod et protein. Antistoffer mod proteinet kan derefter isoleres fra hønens æg i en proces, der i sin helhed ikke påfører kyllingen mere ubehag end de rutinemæssige vaccinationer af vores produktionshøner gør.

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.

VETERINÆRDIREKTØR PER HENRIKSEN, FØDEVARESTYRELSEN

"Jeg har med interesse fulgt Danmarks 3R-Centers arbejde de seneste tre år – et arbejde der har resulteret i en lang række resultater, som i sidste ende kommer forsøgsdyrene til gode. Derfor har Miljø- og Fødevareministeriet valgt at forlænge støtten til Danmarks 3R-Center."

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 3 R'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 3 R'er. Gennem dette samarbejde støtter vi den fortsatte udvikling af alle 3 R'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."