

ÅRSRAPPORT

2021

Danmarks 3R-Center

RRR

2021

ÅRSRAPPORT

Danmarks 3R-Center
RRR



Forord **06**

Formandens forord 06

1 Forskning **08**

Forskning i hjerneinfektioner ved brug af blod-hjerne-barriere-sfæroider 11

Cellulær heterogenitet til forudsigelsen af knoglemarvsstromacellers
differentierings- og regenerative potentiale 12

Automatiseret monitorering i dyremodeller til studier af vacciner mod virusinfektioner 14

2 Formidling **16**

Symposium 18

3R-prisen 2021 20

3R-centerets hjemmeside 22

Indefra med Anders Agger 24

3 Udvalget for Forsøgsdyr og Alternativer **26**

Udvalgets arbejde i 2021 28

Udvalgets hjemmeside (natud.dk) 29

DVO Årsmøde 30

Udtalelser: 31

Dyrevelfærdsorganerne i Danmark er særdeles velfungerende 31

Anbefaling vedr. antistoffer 32

Brug af dyr i undervisning 33

4 3R-aktiviteter på eksterne forskningsinstitutioner **34**

3R på SDU 36

Appendix **42**

Liste over støttede 3R-projekter 43

FORMANDENS FORORD

Kære alle

2021 startede og sluttede under påvirkning af corona-pandemien, men ind i mellem blev det også året, hvor vi som center kunne vende tilbage til en mere normal hverdag. Det har været en stor glæde for os, at vi som 3R-center kunne afvikle vores videnskabelige symposium, og som nationalt udvalg kunne afvikle det årlige møde for dyrevelfærdsorganerne. Jeg vil gerne sige tak til medicinalfirmaet Lundbeck, der med deres lokaler i Valby skabte en fremragende ramme for dyrevelfærdsorganernes årsmøde. Begge møder var velbesøgte og den efterfølgende evaluering viste da også stor tilfredshed med møderne. Det var en stor glæde for os, at et stigende antal forskere havde valgt at bruge to dage på vores symposium.

Ikke alle foredragsholdere havde mulighed for at møde op, så en del foredrag blev leveret online. Det, at vi på denne måde kunne få adgang til en række fremragende indlægholdere, har åbnet vores øjne for muligheden, at man i fremtiden kan opnå et bedre klimaregnskab for vores møder.

På symposiet uddelte vi, som vi har gjort det i alle årene, 3R-prisen. Den gik i 2021 til professor Rie Vinggaard fra Danmarks Tekniske Universitet. Hun har i mange år forsket i hormonforstyrrende stoffers indvirkning på ufødte børn, og hun har i dette arbejde altid været meget fokuseret på udviklingen af forskningsmetoder, som ikke er baseret på brugen af forsøgsdyr. Hun er en vigtig rollemodel i forhold til at markere sig inden for et vigtigt forskningsområde med en videnskabelig indsats, der langt hen ad vejen er baseret på dyrefri metoder.

I 2021 har vi haft fokus på en række special-områder. Vi har således udarbejdet anbefalinger, der skal mindske brugen af dyr til produktion af antistoffer og til undervisning, og vi har igen i 2021 kigget nærmere på de dyr, der udsættes for den allerhøjeste belastningsgrad.

I løbet af centerets otte år har vi fået opbygget et stærkt internationalt netværk, hvilket naturligvis styrkes af etableringen af 3R-center-lignende organisationer i de omkringliggende lande. Vi har en særdeles konstruktiv dialog med de øvrige europæiske nationale udvalg på jævnlige møder, hvilket egentlig er blevet styrket af, at online-muligheden har øget disse møders frekvens. Vi deltog også i foråret i et velbesøgt nordisk 2-dages 3R-webinar, hvor forskellige nordiske indlægholdere fortalte om 3R-projekter, ligesom vi sammen med blandt andre det svenske 3R-center og det britiske NC3Rs deltog i planlægningen og afviklingen af en række europæiske webinarer.

2021 skulle egentlig have været det sidste år for den nuværende bestyrelse, der over de sidste otte år har løbet Danmarks 3R-Center i gang siden etableringen i 2013, men som en af mange følger af corona-pandemien har Folketinget ikke haft tid til at vedtage det nye veterinærforlig, der skulle forlænge centeret med en ny fireårig periode. De siddende bestyrelsesmedlemmer er derfor blevet spurgt, om de vil fortsætte endnu et år, og det har alle på nær Adrian Smith svaret ja til. Adrian bliver derfor i det kommende år erstattet af Birgitte Kousholt fra Aarhus Universitet. Adrian har med sit store netværk og sin stærke viden fra Norges



FOTO: KIM GRANLI

3R-plattform NORECOPA ydet en stor indsats for centeret, og det vil jeg gerne sige ham tak for. Samtidig vil jeg takke den øvrige bestyrelse for deres engagerede arbejde, i året der gik.

Vi nåede derfor heller ikke at uddele vores forskningsmidler i 2021, da Birgittes udpegning ikke var helt på plads ved bestyrelsesmødet i december, og det vil derfor foregå på et ekstraordinært møde i januar. Vi har dog glædet os over den stigende kvalitet i ansøgningerne, som vi har oplevet siden de første uddelinger for otte år siden. Vi glæder os også over at se de mange publikationer, der kommer ud af de bevilgede projekter.

Jeg vil gerne takke Dyrenes Beskyttelse, DOSO, LEO Pharma, Lundbeck, Novo Nordisk og Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri for deres støtte til Danmarks

3R-Center i 2021. På trods af at noget har måttet foregå online, så oplever vi en meget fin dialog med vores interessenter. Der skal også lyde en stor tak til vores meget professionelle og hårdt arbejdende sekretariat, der er den daglige motor i centerets arbejde.

Vi ser nu frem mod 2022, hvor det forhåbentligt bliver muligt at komme ud og møde rigtig mange af dem, der allerede har en 3R-interesse, og dem som kan få det i fremtiden.

Mange hilsner fra

Axel Kornerup Hansen

Bestyrelsesformand i Danmarks 3R-Center
Formand for Udvalget for Forsøgsdyr og Alternativer.

1



Forskning

En vigtig del af Danmarks 3R-Centers arbejde er – på vegne af fødevareministeren – at yde økonomisk støtte til 3R-forskningsprojekter.

En gang om året giver Danmarks 3R-Center således mulighed for at søge støtte til et forskningsprojekt, som på den ene eller anden måde har potentiale til at forbedre forsøgsdyrsområdet.

Forskningsmidler

Danmarks 3R-Center varetager uddelingen af 1,5 millioner kr. årligt for at støtte forskning inden for et eller flere af de 3R'er *Replacement*, *Reduction* og *Refinement*.

Hvem kan indsende ansøgning om støttemidler?

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

Der kan søges op til 500.000 kr.

Forskningsmidler 2023

Næste ansøgningsrunde til forskningsmidler for 2023 åbnes efter planen i august 2022.

Hold dig opdateret herom på 3R-centerets hjemmeside 3rcenter.dk eller tilmeld dig Danmarks 3R-Centers nyhedsbrev 3rcenter.dk/nyhedsbrevstilmelding

FORSKNINGSPROJEKTER STØTTET AF DANMARKS 3R-CENTER I 2021

Danmarks 3R-Center modtog 16 ansøgninger om støtte, hvoraf nedenstående tre projekter tilsammen modtog 1,5 millioner kroner.



Forskning i hjerneinfektioner ved brug af blod-hjerne-barriere-sfæroider

Yvonne Adams / Københavns Universitet

Mikroorganismer, som bakterier (fx *Borrelia*, der giver borreliose), parasitter (*Plasmodium falciparum*, der giver hjerne-malaria) og virus (fx *Varicella zoster*, der giver skoldkopper), kan give anledning til infektioner i hjernen. Forskellige dyr (mus, kaniner, hunde, aber) har tidligere været anvendt til at undersøge forskellige mikroorganismers påvirkning af blod-hjerne-barrieren og vores immunsystem. Studier i dyr giver dog ikke et helt præcist billede af de processer, som finder sted i forbindelse med infektioner hos mennesker.

I dette projekt gør vi brug af en cellemodel, der efterligner menneskets blod-hjerne-barriere. Ved at blande tre forskellige celletyper (endotelceller, astrocytter, pericytter) skaber vi en kunstig blod-hjerne-barriere bestående af små kugler

(sfæroider). I de små kugler er de tre celletyper i direkte kontakt med hinanden og kan derfor påvirke hinanden, ligesom man ser det i menneskehjernen. Ved at bruge de små cellekugler og avanceret mikroskopi undersøges det, hvordan forskellige mikroorganismer virker ind på blod-hjerne-barrieren. Vi ser på, hvordan vores immunsystems celler (fx makrofager og T celler) påvirkes ved hjerneinfektioner samt de behandlingsmæssige effekter af forskellige lægemidler.

Ved at bruge en kunstig blod-hjerne-barriere-model bestående udelukkende af celler, erstatter vi således behovet for at bruge dyr i vores studier.

Status på projektet ultimo 2021

Vores foreløbige data viser, at bakterier fra patienter med neuroborreliose invaderer celler i vores blod-hjerne-barriere-model, mens bakterier fra ikke-neurologiske infektioner ikke gør det. Vores data udgør ny viden inden for forskning i borreliose. De lovende resultater har tilskyndet vores samarbejdspartnere til at foreslå, at vores blod-hjerne-barriere-model også bruges til at studere andre flåtbårne sygdomme, som fx *Rickettsia*. Derudover har præsentationen af vores data ført til, at hiv-forskere har udtrykt interesse for at bruge model-

len til at undersøge, hvilken indvirkning hiv-infektion har på blod-hjerne-barrieren. Vi håber på, at kunne udvide brugen af modellen til at omfatte andre humane patogener, så vi kan undersøge de mekanismer, hvorved de forårsager sygdom. Modellen giver også mulighed for at undersøge, om forskellige lægemidler kan ændre væksten af bakterier eller vira og dermed potentielt finde behandlinger for disse infektioner. Støtten fra Danmarks 3R-Center har på fornem vis åbnet op for muligheden for helt ny forskning.

Cellulær heterogenitet til forudsigelsen af knoglemarvsstromacellers differentierings- og regenerative potentiale

Ali Jamil / Syddansk Universitet

Menneskets knogle er et dynamisk organ, der konstant fornyes ved fjernelsen af gammelt og beskadiget knoglevæv, som erstattes med nyt knoglevæv. De specialiserede celletyper, der er involverede i knogledannelsen, stammer fra en gruppe uudviklede stamceller (BM-MSCs) tilgængelige i knoglemarven.

Disse celler er nemme at dyrke og har vist sig effektive i behandlingen af degenerative knoglesygdomme, såsom knoglebrud og bruskskade. Kliniske resultater af BM-MSC-baserede behandlinger har dog vist svingende resultater. Det skyldes formentlig, at oprensning af BM-MSCs er kompliceret og kan resultere i en uens pulje af celler indeholdende celletyper, der ikke bidrager til – eller endda hæmmer – vævsregeneration.

Formålet med projektet er at definere forskellige BM-MSC cellegrupper og identificere karakteristika, der tillader isoleringen af velkendte BM-MSC cellegrupper med en stor evne til at regenerere knogler.

Desværre er den hyppigst anvendte strategi til at identificere tidligere uudviklede celled stadier af bestemte cellepopulationer sporing af cellen igennem sin udvikling i levende mus vha. en teknik kaldet lineage tracing (her, slægtsspo-

ring). I forbindelse med denne teknik bliver en enkel celle mærket med en markør sådan, at markøren overføres til cellens tidligere celled stadier. Det gør, at en gruppe mærkede kloner vil tillade sporing af den enkelte celle igennem sin udvikling vha. mikroskopi for således at afsløre alle cellens tidligere celled stadier.

Et potentielt alternativ til slægtssporing i mus er rekrutteringen af frivillige menneske-donorer for at opnå og benytte deres celler til at bygge en regressionsmodel igennem en anden teknik kaldet enkeltcellet RNA sekventering. Denne model kan senere evalueres ved at sammenligne forudsagte resultater fra regressionsmodellen med observerede eksperimentelle resultater, der viser udvikling og knoglevævsopbyggende egenskaber af de undersøgte BM-MSC cellegrupper. I tilfælde af succes kan vores alternative strategi undgå brugen af slægtssporing i mus til verificering af regressionsmodellen samtidig med at øge konfidensniveauet af den resulterende regressionsmodel, som forudsiger knogleopbygningspotentialet af BM-MSC prøver ud fra disses cellegruppe sammensætning. Ergo kan udfaldet af projektet bekræfte en alternativ strategi til den nuværende hyppigt anvendte slægtssporingsteknik efterfulgt af celleudviklingsundersøgelser i levende mus.



FOTO: KIM GRANLI

Danmarks 3R-symposium 2021

Det var tydeligt, at mange havde savnet at mødes fysisk til en konference igen, efter symposiet i 2020 var blevet aflyst på grund af COVID-19. Her er årets symposium så småt ved at tage sin begyndelse.

Status på projektet ultimo 2021

Indtil videre er 20 donorprøver modtaget og analyseret. Dette har resulteret i identifikationen af en unik gruppe stamfaderceller, som forudsiges til at være markant mere effektiv for knogleregneration. Næste trin vil være at isolere disse celler på baggrund af deres overflademarkører, så vi i laboratoriet vil kunne bekræfte, om de reelt er mere effektive i knogleregneration.

Automatiseret monitorering i dyremodeller til studier af vacciner mod virusinfektioner

Gabriel Pedersen / Staten Seruminstitut

Vacciner er et vigtigt redskab til at beskytte befolkningen mod virussygdomme, inkl. SARS-CoV-2, som i øjeblikket har skabt en pandemi. Under udvikling af vacciner er det nødvendigt at foretage dyrestudier – både for at teste effekt og mulige bivirkninger. Dette gøres ved først at give vaccinen og derefter udsætte dyrene for en infektion med virus. Mængden af virus i sådanne eksperimenter er en vigtig parameter. En stor mængde virus er ikke fysiologisk relevant og vil give unødigt belastning af dyrene. På den anden side vil for lille virusmængde give meget få symptomer – også i de dyr, der ikke er blevet vaccineret – og det vil derfor kræve forsøg på mange flere dyr, for at kunne undersøge vaccinnernes effekt. Måden symptomerne vurderes på er også en udfordring. I dag foregår dette generelt ved, at dyrepasserer giver en score baseret på dyrenes aktivitetsniveau. Det har den ulempe, at det er baseret på et subjektivt skøn og at det foregår på få fastlagte tidspunkter i stedet for at give et kontinuerligt billede af dyrenes symptomer.

I dette projekt vil vi undersøge, om vi kan bruge et automatisk system til kontinuerligt at følge dyrenes aktivitetsniveau efter en virusinfektion. Vi håber, at dette vil give en bedre

datakvalitet, som kan give os mulighed til at mindske virusdoser og derved forbedre dyrevelfærden. Samtidig forventer vi, at det automatiske system vil give anledning til en mindre variation i data således, at vi kan anvende færre dyr ved undersøgelse af vacciners effekt mod virusinfektioner.

Status på projektet ultimo 2021

I projektets første år har vi undersøgt forskellige systemer til at måle dyrenes aktivitetsniveau. Vigtige parametre er sensitivitet samt mulighed for at kunne følge flere dyr i et bur på samme tid. Vi fik mulighed for at teste et system i et pilotstudie med influenzainfektion. Dette system kunne måle et reduceret aktivitetsniveau ca. 4-6 dage efter infektion. Dette faldt sammen med vægttab og symptomer observeret af dyrepasserne. Vi er nu i proces med at indkøbe dette system og implementere det i vores influenza-vaccineforsøg.

Danmarks 3R-symposium 2021

Velkomst v. moderator Christine Nellemann. Til dette års symposium var Christine Nellemann moderator. Christine er bestyrelsesmedlem i Danmarks 3R-center og var formand i perioden 2013-2020. Professor Axel Kornerup Hansen overtog formandsposten efter Christine.



FOTO: KIM GRANLI



LÆS MERE PÅ
3RCENTER.DK

Vidste du...

At Danmarks 3R-Center har støttet hele 25 projekter i centerets levetid? Du kan finde en liste med alle projekterne i årsrapportens appendix, ligesom du kan finde mere information om projekterne på 3R-centerets hjemmeside: 3rcenter.dk/forskning/forskningsprojekter

2



Formidling

Formidling har altid spillet en central rolle i Danmarks 3R-Centers arbejde. Ikke blot til personer med en professionel interesse for forsøgsdyr og alternativer, men i høj grad også til den interesserede borger. Det er Danmarks 3R-Centers opfattelse, at viden omkring anvendelsen af forsøgsdyr er alfa og omega i et samfund, for at en diskussion herom kan foregå på et oplyst grundlag.

Danmarks 3R-Centers symposium 2021

16.-17. november

Den væsentligste enkeltstående begivenhed for Danmarks 3R-Center er det årlige, internationale 3R-symposium. Grundet corona-situationen blev symposiet ikke afholdt i 2020, hvorfor det var særlig glædeligt, at årets symposium kunne afholdes planmæssigt.

Symposiet giver Danmarks 3R-Center lejlighed til at fortælle om årets arbejde, ligesom de forskere, som centeret har støttet økonomisk, får en platform, hvorfra de kan formidle deres 3R-projekter for forsøgsdyrsmiljøet. Danmarks 3R-Center inviterer desuden en række nationale og internationale personligheder med ekspertise på 3R-området til at fortælle om deres respektive arbejdsområder.

180 personer havde tilmeldt sig symposiet, hvilket var færre end i 2019. Det skyldtes især, at størstedelen af de internationale gæster valgte ikke at rejse til Danmark på et tidspunkt, hvor coronaen igen spredte sig i Europa. Af samme grund havde Danmarks 3R-Center tilbudt de internationale oplægsholdere at levere deres respektive oplæg online, hvilket fungerede uden de større tekniske problemer og derfor fremadrettet kan blive sædvane for ikke at belaste klimaet unødigt.

Det var tydeligt, at symposiets gæster havde længtes efter at samles fysisk efter i så lang tid at have deltaget til online-konferencer, hvor særlig netværksdelen ikke fungerer optimalt.

Symposiets gæster kunne i øvrigt nyde godt af hele 18 præsentationer, hvoraf halvdelen udgjordes af oplægsholdere, som havde modtaget støtte til deres forskning fra Danmarks 3R-Center.

Det er også på Danmarks 3R-Centers symposium, at 3R-centeret uddeler dets årlige pris for at anerkende en særlig indsats på 3R-området.



**LÆS MERE PÅ
3RCENTER.DK**

Du kan finde program, præsentationer og postere fra årets symposium på 3R-centerets hjemmeside: 3rcenter.dk/arrangementer/symposium-2021

Danmarks 3R-symposium 2021

"Drugs and chemical safety – a scientific revolution in its making" v. Thomas Hartung. Thomas Hartung er professor ved Centers for Alternatives to Animal Testing (CAAT) på Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Thomas gav en online præsentation om, hvordan de teknologiske fremskridt, hvor cellekulturer kombineres med "bioengineering", er revolutionerende og afgørende i tilgangen til udviklingen af nye produkter og sikkerhedsvurderingen af disse.



FOTO: KIM GRANLI

**Danmarks 3R-symposium 2021**

Status for Danske 3R-Center v. formand og professor Axel Kornerup Hansen. Axel gav en orientering om, hvilket arbejde 3R-centeret og det nationale udvalg havde udført siden seneste symposium (2019).

3R-prisen

Rie Vinggaard fra DTU vinder 3R-prisen 2021

Rie Vinggaard blev årets meget fortjente modtager af Danmarks 3R-Centers 3R-pris. Rie tildeltes prisen for at anerkende hendes store fokus på at anvende forsøgsdyrsfri modeller i sin forskning. Rie Vinggaard blev dermed den ottende modtager af Danmarks 3R-Centers 3R-pris.

Rie Vinggaard er professor i molekylær toksikologi ved DTU Fødevareinstituttet, hvor hun i mange år har beskæftiget sig med hormonforstyrrende stoffers indvirkning på ufødte børn. Hun har i den forbindelse – i et samarbejde med matematikere og statistikere – spillet en vigtig rolle i udviklingen af computermødelles, som kan bidrage til forudsigelsen af et stort antal hormonforstyrrende stoffers problematiske effekter og samtidig unødvendiggøre et stort antal forsøgsdyr.

Rie fik overrakt prisen på Danmarks 3R-Centers internationale symposium den 16. november i København af 3R-centerets bestyrelsesformand Axel Kornerup Hansen. Axel udtrykte – på hele bestyrelsens vegne – en stor respekt for Ries arbejde, som er kendetegnet ved et stort fokus på sit forskningsspørgsmål og samtidig være bevidst om de store muligheder blandt dyrefri metoder.

Herefter overrakte Axel en buket blomster, et diplom samt en økonomisk erkendtlighed til Rie, som samtidig modtog et fortjent bifald fra symposiumets deltagere.

Rie holdt herefter et oplæg om sit arbejde, som i høj grad tager sit udgangspunkt i forskning uden brug af dyr.

Vindere af 3R-prisen

2014

Ellen Margrethe Vestergaard
Lægemedelstyrelsen

2015

Hanne Gamst-Andersen
Novo Nordisk

2016

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

2017

Grete Østergaard
Københavns Universitet

2018

Birgitte Kousholt
Aarhus Universitet

2019

Thomas Bertelsen
Novo Nordisk

2020

Dorte Bratbo Sørensen
Københavns Universitet

2021

Rie Vinggaard
Danmarks Tekniske Universitet



FOTO: KIM GRANLI

Danmarks 3R-symposium 2021

Overrækkelse af 3R-prisen 2021, som i år tildeltes Rie Vinggaard. Rie er professor i molekylær toksikologi ved DTU fødevareinstituttet, hvor hun i mange år har beskæftiget sig med hormonforstyrrende stoffers indvirkning på det ufødte barn. Rie Vinggaard tildeltes prisen for at anerkende hendes store fokus på at anvende forsøgsdyrsfri modeller i sin forskning.

3R-symposium 2022

Danmarks 3R-Centers symposium 2022 afholdes i København den 8.-9. november



Danmarks 3R-Centers hjemmeside **3rcenter.dk**

Et af de vigtigste elementer på 3R-centerets hjemmeside er nyhedsformidlingen. Her kan den besøgende følge med i nationale 3R-tiltag og arrangementer fra henholdsvis Danmarks 3R-Center, Udvalget for Forsøgsdyr og Alternativer samt Dyreforsøgstilsynet og dermed holde sig opdateret på al relevant forsøgsdyrs- og 3R-information. Dertil formidles nationale og internationale forskningsnyheder, som kan inspirere den besøgendes eget arbejde.

En anden vigtig opgave, som Danmarks 3R-Center varetager, er formidlingen af forsøgsdyrsviden til interesserede borgere – herunder skoleelever. En ganske stor del af hjemmesidens indhold er tiltænkt dette formål. Her kan den besøgende således finde oplysninger om bl.a. forsøgsformål, hvilke – og hvor mange – forsøgsdyr, som anvendes, ligesom den besøgende kan finde oplysninger om, hvor stor en belastning, dyrene udsættes for.

Danmarks 3R-Centers hjemmeside

Forskere:

Nyheder fra 3R-verdenen

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

Nyhedsbreve

Forskningsmidler

Forskningsprojekter

3R-prisen

Ressourcer til at forbedre din forskning

(fx PREPARE)

Artikler om forsøgsdyr og dyreforsøg

Præsentationer fra 3R-centerets afholdte

3R-symposier

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

Links til undervisningsressourcer (for kommende forsøgsdyrsbrugere)

Links til vævsdelingstjenester

Årsrapporter

Udtalelser og anbefalinger

Borgere/skoleelever:

Undervisningsmateriale om forsøgsdyr og de 3R'er

Faktuelle og basale oplysninger om forsøgsdyr:

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

Politikere og interessenter:

Mål og målopfølgningsskemaer for Danmarks 3R-Center

Referater fra bestyrelsesmøder

Årsrapporter

Vidste du...

At Danmarks 3R-Center har udviklet et undervisningsmateriale om forsøgsdyr og de 3R'er til både grundskolens ældste klasser og til gymnasiet? Klassesæt kan bestilles gratis på 3R-centerets Hjemmeside.

Danmarks 3R-symposium 2021

"Current JRC activities in the field of biomedical research, with a focus on indicators to monitor impact and innovation of funded biomedical research" v. Francesca Pistollato. Francesca Pistollato er ansat ved The European Commission Joint Research Centre i Italien. Francesca gav en præsentation om udfordringerne ved dyremodeller, og hvilke indikatorer, der kan bruges til at måle indvirkningen og innovationen af biomedicinsk forskning.

**Danmarks 3R-symposium 2021**

Gabriel Kristian Pedersen fra Statens Serum Institut gav en opdatering på sit projekt om "Automatiseret monitorering i dyremodeller til studier af vacciner mod virusinfektioner", som modtog støtte fra 3R-centret i 2021. Du kan læse om Gabriel Kristian Pedersens projekt på side 14.



FOTO: KIM GRANLI

Danmarks 3R-symposium 2021

Ali Jamil fra Syddansk Universitet gav en opdatering på sit projekt om "Cellulære heterogenitet til forudsigelsen af knoglemarvsstroma cellers differentierings- og regenerative potentiale", som modtog støtte fra 3R-centret i 2021. Du kan læse om Ali Jamils projekt på side 12.



FOTO: SØREN HARTMANN/DR

Indefra med Anders Agger: Dyreforsøg

I slutningen af 2020 blev Danmarks 3R-Centers sekretariat kontaktet af Søren Hartmann fra Danmarks Radio, som er tilrettelægger på programserien *Indefra med Anders Agger*. Han kunne fortælle, at han var ved at lave research til et program om dyreforsøg.

Danmarks 3R-Center har – som før nævnt – en stor interesse i, at befolkningen opnår viden om forsøgsdyr og dyreforsøg, hvorfor 3R-centeret så Danmarks Radios interesse for emnet som en gylden mulighed for at bistå med viden og idéer til medvirkende, så også Danmarks 3R-Center fagligt set kunne stå inde for programmet og samtidig benytte programmet i centerets bestræbelser på at udbrede kendskabet til området fremadrettet.

Danmarks 3R-Center er meget tilfreds med programmet, som blev vist på DR2 den 16. december 2021, hvorfor sekretariatets store indsats med at være programmets tilrettelægger behjælpesom i løbet af 2021 synes godt givet ud.

Indefra med Anders Agger: Dyreforsøg

Forsvaret lukker for første gang nogensinde et tv-hold med, når de lader Anders Agger overvære, hvordan de bruger grise til at øve sig i at lappe skudsår og andre dødelige læsioner. Samtidig forsøger to unge forskere at retfærdiggøre, at de tvangsfodrer mus med et pesticid, der giver Parkinson og ALS. For at forstå de forsøg, han er vidne til, opsøger Anders Agger Rådet for Dyreforsøg, der skal holde øje med, at alt foregår præcis efter reglerne.

Du kan se programmet på www.dr.dk/drtv/

Danmarks 3R-symposium 2021

Kirsten Madsen fra Syddansk Universitet gav en opdatering på sit projekt om "Introduction of new human ex vivo model systems to study tumorigenesis in kidney cancer", som modtog støtte af 3R-centret i 2020. Du kan læse om projektet på 3R-centerets hjemmeside.



FOTO: KIM GRANLI

**Danmarks 3R-symposium 2021**

Yvonne Adams fra Københavns Universitet gav en opdatering på sit projekt om "Human derived blood-brain-barrier spheroids to study brain infections", som modtog støtte fra 3R-centret i 2021. Du kan læse om Yvonne Adams projekt på side 11.

3



Udvalget for Forsøgsdyr og Alternativer

(det nationale udvalg)

I Danmark har vi både et 3R-center og et nationalt udvalg. I det udvalgets syv medlemmer også fungerer som bestyrelse i Danmarks 3R-Center, kan det for mange – formentlig – være svært at skelne de to initiativer fra hinanden, hvorfor årsrapporten her vil gøre rede for noget af det arbejde, som er udført i regi af det nationale udvalg.

Udvalget for Forsøgsdyr og Alternativer

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

Udvalget for Forsøgsdyr og Alternativer arbejder for at fremme anvendelsen af 3R-principperne. Udvalget skal rådgive Dyreforsøgstilsynet og landets dyrevelfærdsorganer i

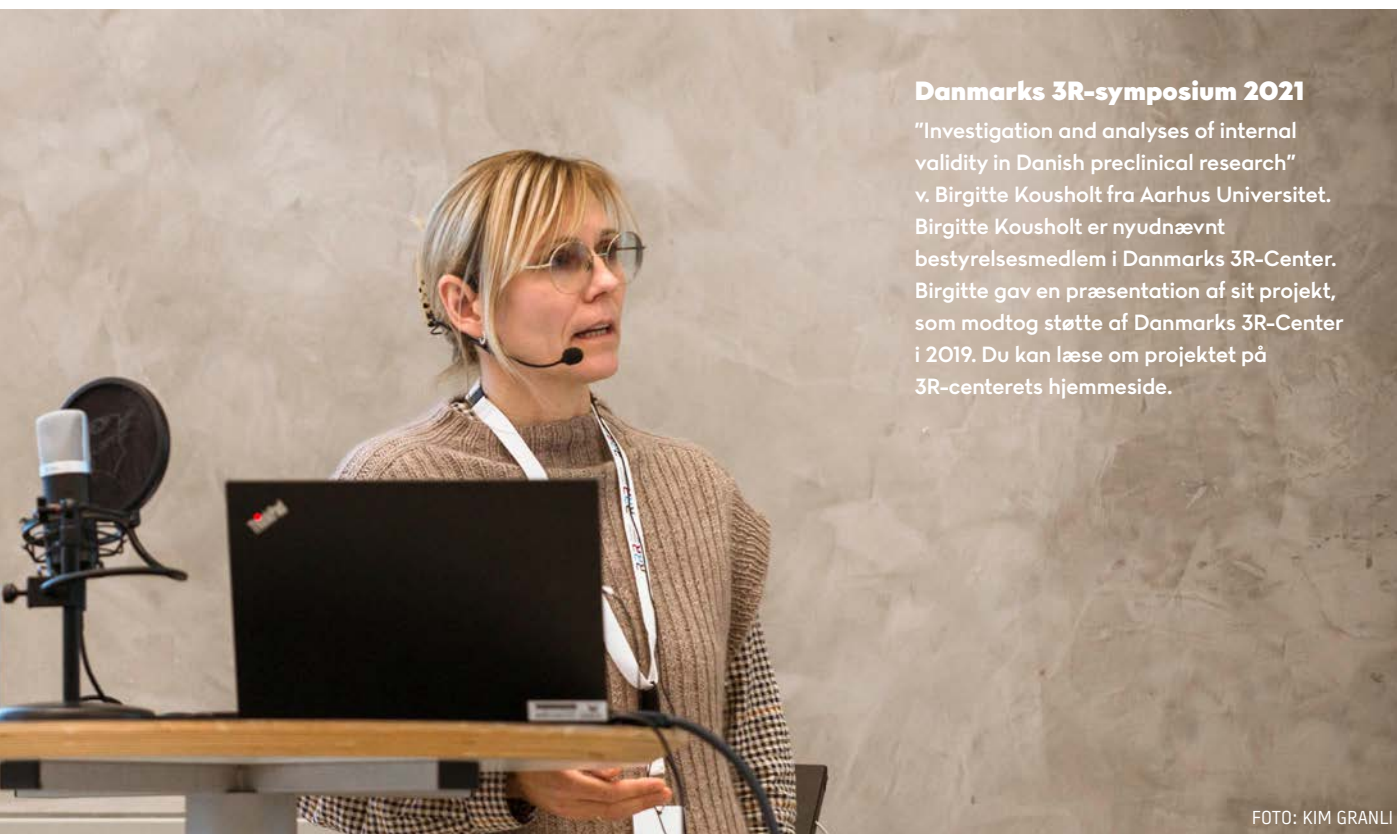
anliggender vedrørende erhvervelse, opdræt, opstaldning, pasning og anvendelse af forsøgsdyr samt sikre udveksling af bedste praksis.

Bemærk: Udvalget er således lovpligtigt, hvorimod et 3R-center er et nationalt initiativ, som ikke blot skal rådgive, men også selv igangsætte og formidle henholdsvis 3R-forskning og resultater.

Udvalgets arbejde i 2021

I 2021 har udvalget hovedsageligt haft fokus på følgende: Udvalgets hjemmeside; Dyrevelfærdsorganernes Årsmøde; Formulering af tre udtalelser/anbefalinger om henholdsvis dyrevelfærdsorganerne, antistofproduktion og anvendelsen af dyr i forbindelse med undervisning.

Dertil har udvalget arbejdet på at styrke samarbejdet med Rådet for Dyreforsøg gennem – bl.a. – deltagelse af bestyrelsesformand Axel Kornerup Hansen på nogle af rådets møder, så udvalget i endnu højere grad opnår klarhed omkring rådets aktuelle diskussioner og dermed bliver bedre i stand til at identificere mulige samarbejder.



Danmarks 3R-symposium 2021

"Investigation and analyses of internal validity in Danish preclinical research"
v. Birgitte Kousholt fra Aarhus Universitet.
Birgitte Kousholt er nyudnævnt bestyrelsesmedlem i Danmarks 3R-Center. Birgitte gav en præsentation af sit projekt, som modtog støtte af Danmarks 3R-Center i 2019. Du kan læse om projektet på 3R-centerets hjemmeside.

FOTO: KIM GRANLI

**Danmarks 3R-symposium 2021**

"Impact of shelter enrichment of metabolic cages in studies of protein metabolism"

v. Helle Nygaard Lærke fra Aarhus

Universitet. Helle gav en præsentation af sit projekt, som modtog støtte af Danmarks 3R-Center i 2019. Du kan læse om projektet på 3R-centerets hjemmeside.

Udvalgets hjemmeside natud.dk

I modsætning til 3R-centerets hjemmeside, som hovedsageligt henvender sig til henholdsvis forskere og offentligheden, henvender udvalgets hjemmeside sig primært til landets dyretekniske personale. Her kan man finde nyheder inden for deres arbejdsområder, ligesom man kan finde nyttig viden om opstaldning, håndtering og diverse forsøgsprocedurer.

På hjemmesiden findes i øvrigt information om, hvordan dyrevelfærdsorganet anbefales opbygget samt information om, hvilke arbejdsopgaver dyrevelfærdsorganet skal varetage.

Det er også på udvalgets hjemmeside, at man finder information om Dyrevelfærdsorganernes Årsmøde.

Dyrevelfærdsorganernes Årsmøde 2021

Dyrevelfærdsorganernes Årsmøde er et forum for foredrag, workshops og networking – hovedsageligt med forsøgsdyrsvelfærd i centrum. I de seneste år har årsmødet inkluderet en såkaldt markedsplads, hvor mødets deltagere fremviser nye løsninger/3R-tiltag for hinanden, som oftest kan tages i anvendelse umiddelbart.

Dyrevelfærdsorganernes Årsmøde 2021 blev afholdt den 16. september 2021 på Lundbeck, som havde stillet lokaler til rådighed for udvalget.

Første del af årsmødet (formiddagen) er forbeholdt medlemmer af landets dyrevelfærdsorganer, hvor mødets

temaer var henholdsvis transport af forsøgsdyr og dyrevelfærdsorganernes organisering, kommunikation og arbejdsopgaver.

Anden del af mødet (eftermiddagen) er hvert år åbent for alle med en professionel interesse i forsøgsdyr. Denne del af mødet består også af et antal foredrag, hvorefter mødet rykker til den såkaldte markedsplads, hvor mødets deltagere fremviser 3R-tiltag for hinanden, som de selv har fundet nytte af på deres respektive forsøgsdyrsinstitution.

Dyrevelfærdsorganernes Årsmøde 2021 afholdes i København den 1. juni

Danmarks 3R-symposium 2021

"A new era of 3R resources and networking: the European 3R Centres" v. Adrian Smith. Adrian Smith var i perioden 2013 til 2022 bestyrelsesmedlem i Danmarks 3R-Center. Adrian er desuden en del af Norecopa. Adrian gav en præsentation om de ressourcer, der bruges på 3R-relateret tiltag, og hvordan det første EU-direktiv omkring beskyttelse af dyr, der anvendes til eksperimentelle og videnskabelig formål (86/906/EEC), og dets modpart fra Europarådet (ETS 123), banede vejen ved at inkludere information om 3R. Inden Adrian holdt sit oplæg, blev hans store indsats for Danmarks 3R-Center markeret af formand Axel Kornerup Hansen.



FOTO: KIM GRANLI

Udtalelser

Udvalget for Forsøgsdyr og Alternativer/Danmarks 3R-Center har i løbet af 2020 offentliggjort tre udtalelser vedrørende aspekter inden for forsøgsdyrsområdet, som udvalget/bestyrelsen finder væsentlige at udtrykke sin holdning til. De tre udtalelser finder du nedenfor.

Dyrevelfærdsorganerne i Danmark er særdeles velfungerende

Dyrevelfærdsorganernes Styregruppe¹ foretog i 2019 en undersøgelse af landets dyrevelfærdsorganer for at opnå viden om deres organisering, kommunikation og arbejdsopgaver².

På baggrund af denne undersøgelse – sammenholdt med erfaringer, som Udvalget for Forsøgsdyr og Alternativer har gjort sig gennem en årrække med landets dyrevelfærdsorganer – konkluderer udvalget, at vi har særdeles velfungerende dyrevelfærdsorganer i Danmark – og det på trods af, at etableringen heraf først blev gjort lovpligtigt i 2013.

En af årsagerne til, at vi – efter udvalgets mening – har velfungerende dyrevelfærdsorganer i Danmark, er det nære samarbejde dyrevelfærdsorganerne imellem. Samarbejdet kommer til udtryk i ovennævnte styregruppe, ligesom repræsentanter fra flere dyrevelfærdsorganer også samarbejder i Netværk for medlemmer af danske dyrevelfærdsorganer³.

I begge fora arbejdes der med vidensdeling, så dyrevelfærdsorganerne kan inspirere hinanden – bl.a. i forhold til organisering, kommunikation og arbejdsopgaver – hvilket kommer både personale og forsøgsdyr til gode.

Det er udvalgets opfattelse, at landets dyrevelfærdsorganer også engagerer sig i udvalgets arbejde, hvilket synliggøres i forbindelse med Dyrevelfærdsorganernes Årsmøde⁴, som langt de fleste af landets dyrevelfærdsorganer vælger at deltage i, hvorfor Årsmødet er blevet en stor succes, som formentlig er ganske enestående i international henseende.

I ovennævnte undersøgelse om dyrevelfærdsorganernes organisering, kommunikation og arbejdsopgaver er der da heller ikke noget, som giver anledning til større bekymringer, hvilket er en yderligere indikation på, at dyrevelfærdsorganerne er velfungerende.

¹ Dyrevelfærdsorganernes Styregruppe består af repræsentanter fra Udvalget for Forsøgsdyr og Alternativer – herunder sekretariatsmedarbejdere – samt repræsentanter fra en lang række dyrevelfærdsorganer i Danmark. Et af styregruppens formål er medvirke til planlægningen af Dyrevelfærdsorganernes Årsmøde.

² natud.dk/om/rapporter/

³ natud.dk/dyrevelfaerdsorganer/det-private-netvaerk-for-dyrevelfaerdsorganerne/

⁴ natud.dk/dyrevelfaerdsorganer/dvo-aarsmoede/



Danmarks 3R-symposium 2021

"Underchallenged when not at test. Boredom in laboratory mice" v. Lars Lewejohann. Lars Lewejohann er ansat på Freie Universität i Berlin. Lars gav en præsentation om kedsomhed hos laboratoriemus – og hvordan dette kan måles og ses, ligesom Lars foreslog måder, hvorpå kedsomhed kan søges forhindret.

FOTO: KIM GRANLI

Anbefaling vedr. antistoffer

I 2020 publicerede European Center for Validation of Alternative Methods (ECVAM) deres anbefalinger for produktion af antistoffer uden brug af dyr (EURL ECVAM Recommendation on NonAnimal-Derived Antibodies).

Selvom rapportens konklusioner lægger op til produktion af ikke-terapeutiske antistoffer uden brug af dyr, finder Udvalget for Forsøgsdyr og Alternativer ikke, at man på nuværende tidspunkt vil kunne producere alle ikke-terapeutiske polyklonale antistoffer uden anvendelsen af dyr, hvis man skal leve op til Dyreforsøgslovens bestemmelser om, at dyrefri metoder skal være lige så velegnede (§ 6, stk. 3).

Udvalget finder dog samtidig, at rapporten fra ECVAM bør føre til, at landets kompetente myndighed (Rådet for Dyreforsøg) både i forbindelse med ansøgninger om tilladelse til at producere antistoffer og i allerede tilladte antistofproduktionsforsøg sikrer sig, at der løbende foretages en vurdering af, om en dyrefri metode er tilgængelig til hele eller dele af antistofproduktionen relateret til den enkelte ansøgning.

Hermed kan man leve op til Dyreforsøgslovens krav om, at tilladelse gives til en nærmere angiven type af forsøg (§ 3, stk. 1), og at der ikke må anvendes dyr, hvis metoder uden dyr må antages at være lige så velegnede (§ 6, stk. 3).

Udvalget anerkender, at det kan være en vanskelig vurdering på forhånd at forholde sig til hvert enkelt antigen og antistof, og at det for større virksomheder inden for antistofproduktion vil kunne medføre et omfattende og vanskeligt arbejde med tilladelserne, hvis ikke der kan gives en samlet tilladelse til produktion af antistoffer imod en større gruppe af antigener.

Udvalget foreslår derfor ved udstedelse af tilladelser til produktion af antistoffer, at tilladelsesindehaveren:

- fortsat kan få tilladelse til produktion af antistoffer imod en større gruppe af antigener, men skal tilknytte en navngiven person med ekspertise i produktion af antistoffer uden brug af dyr som en betingelse for at få en tilladelse
- i forbindelse med den årlige afrapportering af aktiviteter under tilladelsen udfylder et skema, hvori det angives:
 - hvilke type af antigener, der har været produceret antistoffer imod
 - hvilken metode(r) – med eller uden dyr – der har været anvendt til formålet i hvert specifikt tilfælde
 - hvilke tiltag, der generelt har været gjort for at sikre en fortsat udvikling hen imod en mindsket brug af dyr til produktion af antistoffer.

Brug af dyr i undervisning

Siden etablering af Danmarks 3R-Center og Udvalget for Forsøgsdyr og Alternativer (det nationale udvalg) har bestyrelsen haft fokus på EU direktivets intention om at erstatte dyr med dyrefri metoder, hvor det er muligt. Et fokusområde har været brug af dyr i undervisningsøjemed.

I Danmark benyttes der dyr i undervisning i forbindelse med visse naturfaglige uddannelser. Det kan være undervisning ved 1) indlæring af basale færdigheder (fx undervisning af dyrlæger) eller 2) ved undervisning i anatomi/fysiologi/farmakologi eller lignende, hvor det ikke er for at lære en teknik, men udelukkende af indlæringsmæssige årsager, at der benyttes forsøgsdyr. Derudover kan der være undervisning i forbindelse med kurser, hvor ovenstående inddeling også er gældende.

Danmarks 3R-Center og det nationale udvalg har i 2020 gennemført en spørgeskemaundersøgelse om brug af forsøgsdyr i undervisning udsendt til alle med tilladelse til at benytte dyr til undervisning. Udgangspunktet har været brug af dyr i forbindelse med uddannelse og efteruddannelse på forskellige universiteter, hospitaler og fagskoler. Man har derfor ikke medtaget dyr anvendt i forsøgsdyrskurser eller dyr anvendt i forbindelse med "sidemandsoplæring" i specifikke metoder på virksomheder og/eller forskningssteder.

I perioden 2017-2019 er der i gennemsnit anvendt ca. 4.200 dyr om året til undervisning (pkt. 1 og 2 ovenfor), heraf ca. 775 dyr om året ved undervisning i anatomi/fysiologi/farmakologi eller lignende (pkt. 2 ovenfor).

Danmarks 3R-Center og det nationale udvalg har derudover ønsket at udvide undersøgelsen med oplysninger om dyr anvendt til undervisning uden krav om dyreforsøgstilladelse. Det drejer sig i denne sammenhæng om dyr, der aflives uden forudgående tilladelseskrevende belastning, og hvor kroppen, organer eller væv efterfølgende anvendes til undervisning. Dertil drejer det sig om dyr, der anvendes levende i undervisning, men som ikke udsættes for en belastning, der overstiger kanylekriteriet.

Alle med tilladelse til at benytte dyr i undervisningen har besvaret spørgeskemaundersøgelsen undersøgelsen inden for den givne tidsramme, men det samme er desværre ikke

tilfældet for enkelte brugere på Københavns Universitet, der benytter forsøgsdyr til undervisning, hvor der ikke er krav om forsøgsdyrtilladelse. Danmarks 3R-Center er ikke en egentlig myndighed og kan derfor ikke kræve noget af disse forsøgsdyrsbrugere, men alene opfordre til deltagelse i en undersøgelse som denne.

Et eksempel på anvendelse af dyr, hvor en forsøgsdyrstilladelse ikke er påkrævet, er brugen af frøer anvendt til undervisning i fysiologi/farmakologi. Der kan her sættes spørgsmål ved, om den nødvendige læring ikke i lige så høj grad vil kunne opnås uden brug af dyr. Ud over frøerne, der benyttes til selve undervisningen, er der et stort antal frøer, der mister livet – både under transporten til Danmark og i forbindelse med den efterfølgende opstaldning.

På baggrund af undersøgelsen om brug af dyr i undervisning ønsker Danmarks 3R-Center og det nationale udvalg at påpege følgende:

- Hovedparten af de forsøgsdyr, der i Danmark benyttes i forbindelse med undervisning, er til indlæring af basale færdigheder (fx undervisning af læger, dyrlæger eller lignende). Denne anvendelse finder Danmarks 3R-Center/udvalget som udgangspunkt acceptabel. Det bør imidlertid altid – også ved denne form for undervisning – overvejes, om læringsmål kan opnås uden at benytte forsøgsdyr og om anvendelse af non-animal metoder (attrapper, simulatorer, videooptagelser, mm) kan benyttes som hel eller delvis erstatning af forsøgsdyrene.
- Ved undervisning, hvor formålet ikke er at lære en teknik, og dyrene i undervisningen udelukkende anvendes af indlæringsmæssige årsager, (fx inden for anatomi/fysiologi/farmakologi eller lignende), er Danmarks 3R-Center/udvalget som udgangspunkt af den holdning, at forsøgsdyr ikke bør anvendes. Dette gælder også for brug af dyr, hvor der ikke er krav om dyreforsøgstilladelse.
- Brug af dyr, hvor der ikke er krav om dyreforsøgstilladelse, udgør et specielt problem i og med, at disse dyr ikke indgår i den danske statistik, idet dyrene netop ikke skal indberettes til Dyreforsøgstilsynet, og det præcise omfang er derfor svært at estimere.

4



3R-aktiviteter

på eksterne forskningsinstitutioner

De seneste år har Danmarks 3R-Center givet forskere fra en række eksterne forskningsinstitutioner lejlighed til i vores årsrapport at fortælle om deres arbejde med de 3R'er for at give et indtryk af det store arbejde, som foregår rundt i landet for at forbedre forsøgsdyrsområdet.

De seneste år har både Aarhus Universitet, Novo Nordisk, Danmarks Tekniske Universitet, Københavns Universitet, LEO Pharma og Lundbeck således bidraget hertil.

I år er det Syddansk Universitet, som har leveret et værdsat bidrag til vores årsrapport.

Overskrift

Du kan finde samtlige eksterne bidrag på 3R-centerets hjemmeside:

3rcenter.dk/ressourcer/artikler-om-forsøgsdyr-og-dyreforsog



Danmarks 3R-symposium 2021

"Implementation of analgesic refinement in rats used as model for arthritis and inflammatory pain" v. Klas Abelson.

Klas Abelson er professor på Københavns Universitet. Klas gav en præsentation af sit projekt, som modtog støtte af Danmarks 3R-Center i 2017. Du kan læse om projektet på 3R-centerets hjemmeside.

FOTO: KIM GRANLI

3R initiativer på Syddansk Universitet (SDU)

Louise Langhorn, dyrlæge / **Diana Hansen**, træningsansvarlig dyrepasser / **Stefanie Kolstrup**, dyrlæge

På Syddansk Universitet anvendes forsøgsdyr til grundforskning, translationel forskning og uddannelse; primært inden for det sundhedsvidenskabelige område og med særlig fokus på kardiorenal-, neurobiologisk-, cancer- og inflammationsforskning. Dernæst anvendes forsøgsdyr til naturvidenskabelig og teknisk forskning.

Fælles for anvendelse af forsøgsdyr på SDU er, at Biomedicinsk Laboratorium, som den centrale dyreforsøgsfacilitet, er ansvarlig for fremskaffelse, pasning og pleje af forsøgsdyrene samt assistance ved forsøg og veterinær rådgivning. Personalet på Biomedicinsk Laboratorium har dyrevelfærd og de 3R'er højt på dagsordenen og anser

dette som bærende princip i universitetets målsætning om at gøre dyreforsøg tilgængelige for forskere.

To af aktiviteterne på 3R-området, som Biomedicinsk laboratorium har søsat, er introduktion af tunnelhåndtering til mus samt træning af får og grise. Begge initiativer er sat i verden for at medvirke til en reduktion af håndteringsrelateret stress i forsøgsdyr. Yderligere præsenteres anvendelse af simulationstræning i forbindelse med postgraduat uddannelse i kirurgiske specialer, som et initiativ til at reducere antallet af grise nødvendige til kirurgisk færdighedstræning.

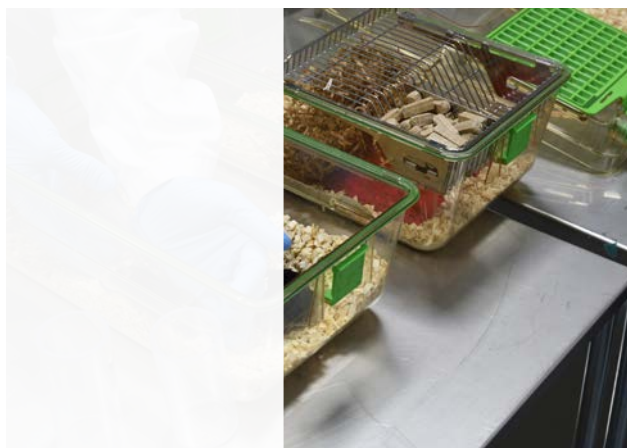
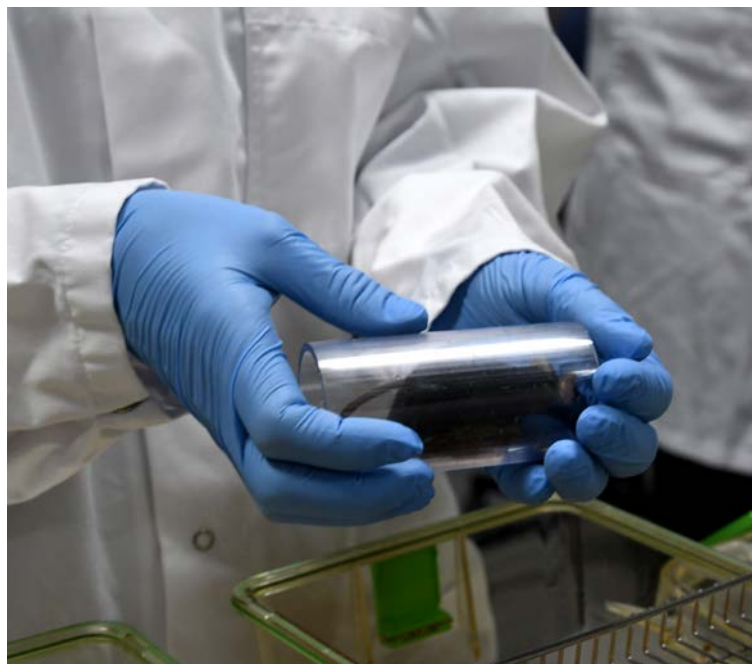


FOTO: BIOMEDICINSK LABORATORIUM

Tunnelhåndtering af mus



Introduktion til tunnelhåndtering af mus

I november 2019 introducerede vi tunnelhåndtering af mus, som den fortrukne metode til at løfte mus fra deres bur på Biomedicinsk Laboratorium. Forud for dette havde flere af dyrepasserne afprøvet tunnelhåndtering i mindre omfang, men mente at det ville tage for lang tid under rutinemæssige burskift.

På Dyrevelfærdsorganernes Årsmøde i maj 2019 havde medlemmer af dyrevelfærdsorganet en dialog med forfatterne af en poster om introduktionen af tunnelhåndtering hos en anden institution, og her blev det påpeget, at der skal være en stærk ledelsesmæssig opbakning for at introducere en helt nye arbejdsmetode som tunnelhåndtering er, og at det er vigtigt med planlagte tilvænningsforløb for personalet og forskere. Baseret på denne dialog inviteredes forfatterne af posteren til Odense for at præsentere deres erfaringer med introduktionen af tunnelhåndtering. Der blev også afholdt en praktisk workshop, hvor alle dyrepasere kunne afprøve tunnelhåndtering og cupping. Herefter startede vi et introduktionsforløb med to "ambassadører", der

fungerede som vejledere for kollegaer og forskere. Nu, godt to år senere, er tunnelhåndtering blevet en rutine, og også de fleste forskere har nu indført denne måde at håndtere dyrene på.

Tunnelhåndtering blev introduceret, fordi vi mente, at det ville give bedre dyrevelfærd samt reducere angst og stress i mus og ikke mindst give større arbejdsglæde for personalet. Det viste sig hurtigt, at det ikke tog længere tid, men at det var vigtigt at afsætte tilstrækkeligt med tid til at lære teknikken og vænne sig til at bruge den. I en overgangsperiode valgte vi derfor at afsætte lidt mere tid til burskifte.

Generelt er vores erfaringer positive, og også de dyrepasere, der oprindeligt var mere forbeholdne over for metoden, er blevet glade for at arbejde med den. For at sikre os at også kommende forskere bliver fortrolige med metoden, undervises der i tunnelhåndtering på vores kurser i dyreforsøgskundskab.

Træning af grise og får

Biomedicinsk Laboratorium har et mål om at prioritere træning af grise og får, så dyrene, så vidt muligt, medvirker frivilligt i forsøg. Fordelen herved er, at dyrene og forsøgene påvirkes mindre af stress, og at arbejdsrisici ved håndtering af større forsøgsdyr reduceres. Fokuseret og målrettet træning af forsøgsdyr kræver, at man afsætter tilstrækkeligt med tid og opmærksomhed til det enkelte dyr, hvilket kan være udfordrende i en hverdag med mange projekter. På Biomedicinsk Laboratorium er der udnævnt en træningsansvarlig dyrepasser, som er ansvarlig for udvikling af træningsprogrammer til de specifikke forsøg. For at kunne løfte denne opgave, deltager den træningsansvarlige regelmæssigt i seminarer og kurser omkring emnet, sådan at vores viden omkring nye teknikker og træningsmetoder holdes opdateret. Vidensdeling med kollegerne er afgørende for at holde motivationen og for at lykkes med projektet.

Træningen starter, så snart dyrene modtages, sådan at dyrene hurtigst muligt bliver trygge og komfortable ved vores tilstedeværelse. Grise og får rekvireres fra lokale besætninger og er typisk ikke vant til at have tæt kontakt med mennesker. Træning sikrer rolige dyr og gør arbejdet med dyrene lettere, fx ved induktion af anæstesi. Grisene er

fra naturens side nysgerrige og udforskende, de besidder ikke så stort et flugtinstant og har ikke samme flokmentalitet, som fårene har. Derfor griber vi træningen med dyrene forskelligt an.

I akklimatiseringsfasen tilvænnes grisene til nærvær med mennesker under udmugning, fodring og ved at vi opholder os i stalden og tilbyder en variation af godbidder i form af æblestykker, rosiner, bananer, æblejuice og A-38. Vi bestræber os på at aktivere grisene dagligt, det gælder både grise til kirurgisk træning og grise til forskningsprojekter. Aktivering består blandt andet af luftning på staldgangen, tildeling af papirspose krøllet sammen om godbidder eller foder, wrapphø (til at æde og bygge rede med), forskellig berigelse hængt op i stalden, rodemateriale (træspåner som strøelse), bad på gangen samt berøring. Ofte vil denne aktivering udført over en uges tid være tilstrækkeligt til at dyrene vil acceptere en injektion uden brug af fiksering.

Hvis et projekt kræver, at grisene deltager frivilligt i særlige procedurer, anvender vi klikkertræning. Ofte vil træningen her være fokuseret på, at dyrene lærer at stå stille, mens der fx gives en injektion eller et permanent urinkateter tilses.

Danmarks 3R-symposium 2021

"Use of primary isolates from human kidney to study the molecular aspects of blood pressure regulation" v. Henrik Dimke. Henrik Dimke er lektor ved Syddansk Universitet. Henrik gav en præsentation af sit projekt, som modtog støtte af Danmarks 3R-Center i 2017. Du kan læse om projektet på 3R-centerets hjemmeside.



FOTO: KIM GRANLI



FOTO: BIOMEDICINSK LABORATORIUM

Vi bestræber os på, at al træning foregår så positivt som muligt, og oftest gør vi brug af positiv forstærkning i form af godbidder.

Til klikkertræning anvendes et target, som dyrene trænes til at stå ved og/eller følge med. Vi bestræber os på, at al træning foregår så positivt som muligt, og oftest gør vi brug af positiv forstærkning i form af godbidder. Det er vigtigt, at vi gør opgaven så let løselig som muligt for dyrene. Dvs. vi er opmærksomme på at eliminere evt. forstyrrelser under træningen og sørge for, at trænings set up-et er så enkelt som muligt: det er op til os at give dyrene succes ved hver træning.

Træningen deles op i små delmål og langsomt (og ved succes) hæves kriteriet, og der kræves mere og mere af dyrene, indtil et mål er nået. Fx starter vi med at belønne blot ved opmærksomhed på target, selvom vi til sidst ønsker, at dyret står og rører ved targetet. Især grisene lærer hurtigt pga. deres store nysgerrighed og intelligens, og derfor kan vi hurtigere hæve kriterierne og indlære ny adfærd. Næste skridt med grisene er at introducere en fløjte i stedet for en klikker, da det vil give træneren begge hænder fri til at udføre en procedure.

Får kræver større tålmodighed at træne sammenlignet med grise. Hvis de desuden er stressede eller skræmte, er opgaven endnu vanskeligere. Vi har haft succes med at træne et får til at følge et target og stille sig klar til at blive fikseret til blodprøvetagning. Dette får er nu blevet så omgængeligt og trygt, at hun følger os rundt og tilbyder adfærden også uden for træningssituationer. Det omtalte får blev så tryk ved os, at det var muligt at flytte hende væk fra flokken for at træne alene. Når får kan flyttes væk fra flokken uden at blive stressede, bliver træningen væsentligt lettere at udføre. Der anvendes klikkertræning til får på samme

måde, som vi træner grisene, dvs. ved brug af godbidder. Velegnede godbidder til får kan bestå af kraftfoder, æbler, tørret pasta og rosiner. Tidligere har træningen af fårene på Syddansk Universitet mest bestået af at lokke med foder og habituering til håndtering, og først det seneste par år er klikkertræning som metode blevet taget i brug til får.

Som noget nyt har vi i efteråret 2021 introduceret endnu en træningsform; CAT (Constructional Approach Treatment). Træningen er velegnet til træning af større flokke af dyr og tager udgangspunkt i dyrenes trygheds-tærskel i forhold til, hvor tæt vi kan komme på dem. Det er en træningsform, der foregår uden godbidder og fysisk kontakt. Belønningen for at holde sig i ro, når vi nærmer os, er, at vi stopper op og giver fårene plads ved at gå på afstand igen. CAT er negativ forstærkning, hvor vi viser fårene, at de med et andet respons kan opnå det samme, som de vil opnå ved at flygte, nemlig at vi kommer på større afstand. Det betyder, at når fårene udviser ro, får de os på afstand. Tærskel-afstanden for deres flugtrespons mindskes langsomt, så vi til sidst kan komme helt tæt på og tage træningen videre med positiv forstærkning. Indtil videre har denne nye træningsform vist lovende resultater i form af en mere tryk og opsøgende fåreflok. Inspirationen til dette fik vi på baggrund af et kursus målrettet klikkertræning af forsøgsdyr, afholdt af træningskoordinator i København Zoo, Annette Pedersen og dyrlæge og træningsentusiast på KU, Dorte Bratbo.

På Biomedicinsk Laboratorium ser vi træning som en god og nødvendig investering, som gavner både dyr og dyrepassere.

Kirurgiske færdighedskurser

I kirurgisk uddannelse anvendes generelt grise til operative og laparoskopiske kurser. Minimalt invasiv kirurgi, såsom laparoskopi, bruges i flere kirurgiske specialer, som almen kirurgi, gynækologisk og urologisk kirurgi. Sundhedsstyrelsen fastsætter rammer for de specialebærende obligatoriske generelle kurser. Kurserne omfatter operativ og laparoskopisk kirurgi på grise, som bl.a. afholdes på Biomedicinsk Laboratorium. Kurserne er rettet mod læger i kursusstillinger inden for kirurgiske specialer.

Inden kursisterne deltager i et kursus på bedøvede grise, skal de dog gennemgå et teoretisk kursus samt simulationstræning. Det teoretiske kursus består af både teori og hands-on-øvelser med brug af bl.a. perleplader og andre attrapper. Når de første obligatoriske øvelser er bestået, går kursisten videre til simulationsdelen, hvor kirurgiske procedurer trænes ved brug af en computersimulator.

Først efter simulationsdelen er bestået, får kursisterne adgang til et dagskursus på en bedøvet gris. Brugen af computersimulation betyder, at behovet for bedøvede grise er væsentlig reduceret, for at kursisterne opnår tilstrækkelige færdigheder. Desuden sikrer den forudgående teoretiske og praktiske træning, at kursisterne har opnået en vis erfaring indenfor blandt andet instrument- og vævshåndtering, samt viden om, hvordan risikoen for perioperative komplikationer kan minimeres og håndteres, inden procedurerne udføres på bedøvede grise. Disse færdigheder kan med fordel opnås uden brug af dyr, og forudsætningen for deltagelse i grisekurset er en bestået test på simulatoren.

Biomedicinsk Laboratorium arbejder sammen med simulationscentret på Odense Universitetshospital for at sikre optimale og tidssvarende rammer for kirurgisk færdighedstræning med en minimal brug af dyr. Trods en stigning i aktivitet på dette område er antallet af grise, der anvendes til kirurgisk træning, ikke steget de seneste år.



FOTO: BIOMEDICINSK LABORATORIUM

Simulationstræning

Refinement

Inden for de 3R'er arbejder Biomedicinsk Laboratorium hovedsageligt med *Refinement*, som eksemplerne om tunelhåndtering og klikkertræning illustrerer. I mindre omfang arbejdes med *Reduction*, som anvendelse af simulations-træning viser. Dog er effekten af *Reduction* ikke iøjnefaldende pga. en generel stigning i kursusaktivitet. Dette vil selvfølgelig ikke sige, at der ikke arbejdes med in-vitro eller dyrefri forskning på Syddansk Universitet. Dette udføres

typisk af de individuelle forskningsgrupper i egne laboratorier og ikke på Biomedicinsk Laboratorium, som den centrale dyreforsøgsfacilitet.

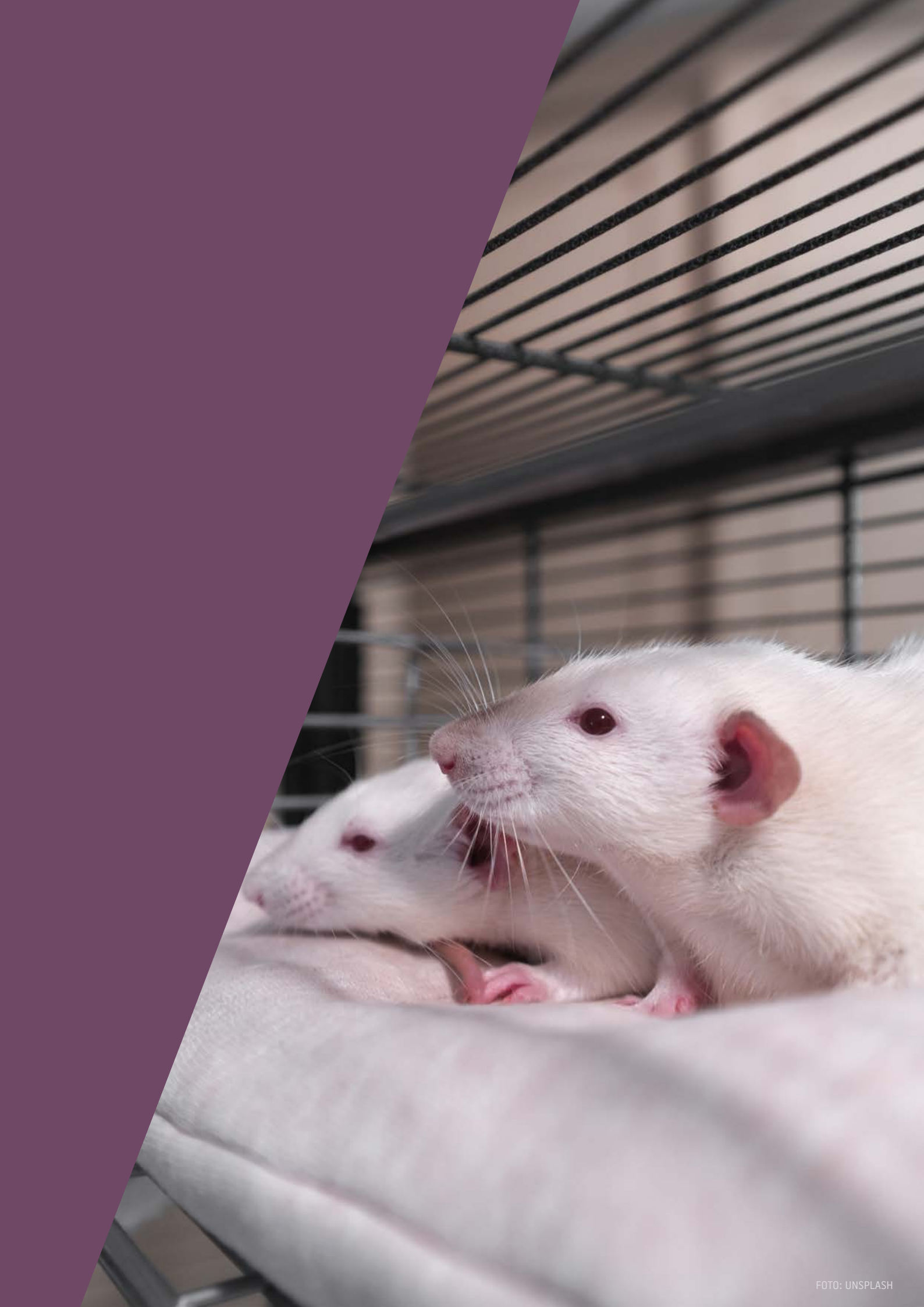
På Biomedicinsk Laboratorium betragter vi derfor *Refinement*, som vores vigtigste opgave, og vi vil altid sikre, at velfærden af det enkelte dyr er i højsædet.



Danmarks 3R-symposium 2021

"Transport and metabolism of azol antifungal drugs in the human term placenta" v. Bjarne Styrishave. Bjarne Styrishave er lektor på Københavns Universitet. Bjarne gav en præsentation af sit projekt, som modtog støtte af Danmarks 3R-Center i 2018. Du kan læse om projektet på 3R-centerets hjemmeside.

FOTO: KIM GRANLI



Appendix

Her følger en oversigt med samtlige støttede projekter siden Danmarks 3R-Centers etablering i 2013.

Oversigt over støttede projekter 2014-2021

Projekt	R	Projektleder	Status	Publikation
2014				
'Den kunstige blodåre' – en model til undersøgelse af åre-forkalkning hos diabetikere	Replacement	Mette Bjerre Aarhus Universitet	Afsluttet	Publiceres, når der er foretaget yderligere undersøgelser og opnået flere resultater
Standardisering af tarmfloraen hos mus som et redskab til at formindske antallet af dyr i de enkelte forsøg	Reduction	Axel Kornerup Hansen Københavns Universitet	Afsluttet	Publiceret i Scientific Reports i marts 2017 (link på 3R-centerets hjemmeside)
Forfinelse af dyremodeller for smerte: Udvikling af metoder for at begrænse smerte hos forsøgsrotter i smerteforskningen	Refinement	Klas Abelson Københavns Universitet	Afsluttet	Publiceret i Scandinavian Journal of Laboratory Animal Science i marts 2020. (link på 3R-centerets hjemmeside) Plos One i januar 2020 (link på 3R-centerets hjemmeside)
Patologiske og immunologiske konsekvenser af blodprøvetagning på mus	Refinement	Dorte Bratbo Sørensen Københavns Universitet	Afsluttet	Publiceret i Journal of the American Association for Laboratory Animal Science i maj 2019 (link på 3R-centerets hjemmeside)
2015				
Udvikling af en reagensglas-metode til at forudsige akut lungetoksicitet af imprægneringssprayprodukter	Replacement	Jorid Birkelund Sørli (tidl. Søren Thor Larsen) Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø	Afsluttet	Publiceret i ALTEX Online First i august 2017 (link på 3R-centerets hjemmeside)
Kan høns immuniseres med en aerosol i kombination med vacciner? Undersøgelse af en ikke-invasiv metode for produktion af antistoffer	Refinement	Otto Kalliokoski Københavns Universitet	Afsluttet	Ikke publiceret (negative resultater) (Link til rapport på 3R-centerets hjemmeside)
Kunstig hud i en petriskål som alternativ til forsøgsdyr	Replacement	Mette Elena Skindersø (June Lissa Hansen) Statens Seruminstitut	Afsluttet	Forventes snarest publiceret (link på 3R-centerets hjemmeside)

Projekt	R	Projektleder	Status	Publikation
2016				
Udvikling af computermodeller til forudsigelse af kemikaliers påvirkning af thyroideahormoner	Replacement	Marianne Dybdahl DTU-FOOD	Afsluttet	Publiceret i Computational Toxicology i januar 2017 og Computational Toxicology i 2017 (link på 3R-centerets hjemmeside)
Brug af cellekultur teknikker til at minimere behovet for forsøgsdyr i udvikling og fremstilling af vacciner til opdrætsfisk	Reduction/ Refinement	Niels Lorenzen Aarhus Universitet	Afsluttet	Supplerende forsøg skal foretages for at muliggøre publicering
På vej mod bedre behandling af hjernekræft med nye cellebase-rede modeller og færre dyrefor-søg	Replacement	Bjarne Winther Kristensen Syddansk Universitet	Afsluttet	Publiceret i Journal of Neuro-Oncology i august 2016 og PLOS ONE i maj 2016 (link på 3R-centerets hjemmeside)
2017				
Anvendelse af primære nyreisolater fra mennesker til undersøgelse af de molekulære aspekter af blodtryksreguleringen	Replacement	Henrik Dimke Syddansk Universitet	Afsluttet	Ingen planer om publicering.
Implementering af smertebe-handlingsmetoder til rotter brugt som model for gigt-inflammato-risk smerte	Refinement	Klas Abelson Københavns Universitet	Afsluttet	Forventes snarest publiceret (link på 3R-centerets hjem-meside)
Udvikling af cellebaserede assays til måling af antistof medieret beskyttelse mod Klamydia bak-terien	Replacement	Jes Dietrich Statens Serum Institut	Afsluttet	Publiceret i Journal of Quan-titative cell sciences i marts 2018 (link på 3R-centerets hjemmeside)
2018				
Et pas til mus	Reduction	Axel Kornerup Hansen Københavns Universitet	Afsluttet	Forventes snarest publiceret (link på 3R-centerets hjem-meside)
Ny avanceret blodinfektions-model	Replacement	Thomas Emil Andersen Syddansk Universitet	Afsluttet	Publiceret i Scientific Reports i marts 2021 (link på 3R-cente-rets hjemmeside)
Transport og metabolisme af svampemidler i den humane placenta	Replacement	Bjarne Styrishave Københavns Universitet	Afsluttet	Forventes snarest publiceret (link på 3R-centerets hjem-meside)

Projekt	R	Projektleder	Status	Publikation
2019				
Betydningen af burberigelse ved proteinmetabolismeforsøg	Refinement	Helle Nygaard Lærke Aarhus Universitet	Afsluttet	Forventes publiceret
Genmodificering af mus uden behov for ekstensiv avl	Reduction	Per Svenningsen Syddansk Universitet	Afsluttet	
Undersøgelse og analyse af den interne validitet inden for dansk præklinisk forskning	Reduction	Birgitte S. Kousholt Aarhus Universitet	Afsluttet	
2020				
Nye metoder til udforskning af samspillet mellem celler, omgivende væv og mekaniske kræfter i karsygdomme	Replacement	Julián Albarrán-Juárez Aarhus Universitet	Afsluttet	Publiceret i Cells i august 2021 (link på 3R-centerets hjemmeside).
Metaanalytiske undersøgelser for at afklare manglerne ved adfærdstester i præklinisk medicin	Replacement	Otto Kalliokoski Københavns Universitet	Forventes afsluttet maj 2023	
Introduktion af nye humane ex vivo modeller til undersøgelse af tumorbiologi ved nyrekræft	Replacement	Kirsten Madsen Syddansk Universitet	Forventes afsluttet november 2022	
2021				
Forskning i hjerneinfektioner ved brug af blod-hjerne-barriere sfæroider	Replacement	Yvonne Adams Københavns Universitet	Forventes afsluttet ultimo juli 2022	
Automatiseret monitorering i dyremodeller til studier af vacciner mod virusinfektioner	Reduction Refinement	Gabriel Pedersen Statens Serum Institut	Forventes afsluttet ultimo juli 2022	
Cellulær heterogenitet til forudsigelsen af knoglemarvsstroma cells differentierings- og regenerative potentiale	Replacement	Ali Jasim Mohammad Jamil Syddansk Universitet	Forventes afsluttet i ultimo marts 2024	



FOTO: KIM GRANLI

Danmarks 3R-symposium 2021

Efter to dages velgennemført symposium med spændende foredrag, networking og socialt samvær var det tid til en kort opsamling. Til venstre i billedet ses sekretariatsleder Tom Bengtsen i samtale med sekretariatsmedarbejdere Birgitte Ibenforth og Sofie Reumert Biering-Sørensen samt bestyrelsesmedlem Christine Nellemann. Til højre i billedet taler formidlingsmedarbejder i 3R-centeret Rasmus Normann Nielsen med sin svenske kollega i det svenske 3R-center Lisa Andersson.

Danmarks 3R-Center

Stationsparken 31

2600 Glostrup

7227 6900

info@3rcenter.dk

www.3rcenter.dk

ISBN-nr.: 978-87-93147-48-5

Tryk: GP-Tryk

Layout: Essensen

KORT OM DANMARKS 3R-CENTER



LÆS MERE PÅ
3RCENTER.DK

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

Dyrenes Beskyttelse

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

Dyreværnsorganisationernes Samarbejdsorganisation (DOSO)

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

LEO Pharma

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

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

Lundbeck

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

Novo Nordisk

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