



JUSTITSMINISTERIET

Civil- og Politiafdelingen

Folketinget
Udvalget for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri
Christiansborg
1240 København K

Dato: 28. marts 2011
Kontor: Dyrevelfærdskontoret
Sagsnr.: 2011-156-0307
Dok.: MGO40984

Hermed sendes besvarelse af spørgsmål nr. 12 vedrørende forslag til lov om ændring af lov om dyreforsøg og lov om kloning og genmodificering af dyr mv. (Gennemførelse af nyt dyreforsøgsdirektiv mv.) (L 138), som Retsudvalget har stillet til justitsministeren den 2. marts 2011. Spørgsmålet er stillet efter ønske fra Benny Engelbrecht (S).

Lars Barfoed

/

Jens Teilberg Søndergaard

Slotsholmsgade 10
1216 København K.

Telefon 7226 8400
Telefax 3393 3510

www.justitsministeriet.dk
jm@jm.dk

Spørgsmål nr. 12 vedrørende forslag til lov om ændring af lov om dyreforsøg og lov om kloning og genmodificering af dyr mv. (Gennemførelse af nyt dyreforsøgsdirektiv mv.) (L 138):

”Ministeren bedes redegøre for hvordan de 5 mio. kr. der er afsat på finansloven, er anvendt konkret og hvad udkommet har været i relation til alternative testmetoder.”

Svar:

Justitsministeriet har til brug for besvarelsen af spørgsmålet indhentet en udtalelse fra Ministeriet for Videnskab, Teknologi og Udvikling, som har oplyst følgende:

”Det Strategiske Forskningsråd, Programkomiteen for individ, sygdom og samfund, udmøntede i 2008 5 mio. kr. til følgende tre projekter under temaet ”Alternativer til dyreforsøg i forskning”.

Peter Møller, Lektor, Københavns Universitet. 1,4 mio. kr.

In vitro oxidative stress and response methods as alternative to animal experimental models for the detection of hazardous effects of nanoparticles.

Jann Hau, Professor, Københavns Universitet. 1,8 mio. kr.

Refinement of pain treatment in laboratory mice after invasive procedures.

Jens Zimmer Rasmussen, Professor, Syddansk Universitet. 1,8 mio. kr.

Use of human stem cells and rodent brain slice cultures as alternatives to experimental animal research, exemplified by screening for developmental neurotoxicity.

Ingen af projekterne er endnu helt afsluttede. Forsknings- og Innovationsstyrelsen har bedt forskerne om at beskrive delresultaterne, herunder formålet med projekterne. Beskrivelserne findes nedenfor:

Delresultater, beskrivelse fra Peter Møller

Projektets første fase har sigtet mod at udvikle testsystemer til at undersøge nanopartiklers skadelige effekter i lungerne og blodårerne med blandt andet lungekræft og åreforkalkning som konsekvens. I de fleste testsystemer anvendes én type af celler, mens man i kroppen har mange forskellige celler, der påvirker hinanden. Vores udgangspunkt i udviklingen af test-

systemer som alternativer til dyreforsøg har været at undersøge, om nanopartikler forårsager større skadelig effekt i celler, hvis der er flere forskellige typer af celler i testsystemerne.

Vi har etableret et testsystem, hvor blodceller kan aktiveres til at binde til enten lungeceller eller blodkarceller. Testsystemerne retter sig specielt mod at undersøge, om partiklerne øger dannelsen af reaktive ilt-molekyler (også kaldet "frie radikaler"), forårsager skade på arvematerialet eller aktiverer blodkarcellerne. Vi har overvejende undersøgt de skadelige effekter af diesel-udstødningspartikler, fordi vi har undersøgt effekten af disse partikler i dyreforsøg. Det er herved muligt at se, om de samme skadelige effekter opstår både i cellekulturer og i dyr.

I det foreløbige resultat af testsystemet for lungeceller kan vi se, at partiklerne forårsager dannelse af reaktive ilt-molekyler og skader på arvematerialet i både lungeceller og blodceller. Derimod synes der ikke at være nogen gevinst ved at have flere cellekulturer i samme testsystem. Den umiddelbare konklusion for dette testsystem er således, at de skadelige effekter, som partiklerne forårsager, foregår inde i cellerne og ikke ved, at cellerne påvirker hinanden. Det skal dog understreges, at vores undersøgelser ikke endnu er fuldt afsluttet, og konklusionen skal tages som et forsigtigt skøn.

I testsystemet for blodkarceller kan vi se, at udsættelse for nogle typer af partikler bevirker, at blodceller binder til blodkarcellerne, mens andre typer af partikler ikke forårsager denne binding. I dette testsystem ser det således ud til, at der foregår en direkte partikel-induceret påvirkning af cellerne, der bevirker, at blodcellerne binder til blodkarcellerne.

Hovedresultatet af undersøgelsen er, at vi har udviklet testsystemer baseret på cellekulturer, der kan anvendes til screening af nanopartiklers farlige egenskaber. Vi vurderer, at testmetoderne er anvendelige til, at vi kan bruge dem i screening af nanopartiklers farlighed. De er således også lovende kandidater i forbindelse med udvikling af testmetoder som alternativ til dyreforsøg.

Delresultater, beskrivelse fra Jann Hau:

Dette Refinement-projekt skal muliggøre effektiv smertebehandling af mus efter invasive operative procedurer gennem dyrenes selvadministrering af smertelindrende midler.

Vi har udviklet et pålideligt non-invasivt mål for smerte/stress gennem måling af stresshormoner (corticosteroider) i fæces i en række dyrearter kombineret med adfærdsanalyser. Ved at lade rotter selv administrere smertebehandling gen-

nem frivillig indtagelse af Nutella iblandet smertelindrende middel (buprenorphin, har vi implementeret, at forsøgsrotter udsat for invasive indgreb rutinemæssigt smertebehandles på Københavns Universitet i Afdelingen for Eksperimentel Medicins forsøgsafsnit Panum 10.3.

Mus er talmæssigt det mest populære forsøgsdyr, og med anvendelse af automatiseret blodprøvetagningsudstyr arbejder vi for nærværende med at fastlægge, hvor megen stress kræves (intensitet og varighed af forhøjet niveau af stresshormon i blodet) for at denne efterfølgende (8-14 timer) kan måles i fæces. Denne viden kombineres med analyser af smertelindrende midlers (buprenorphin og meloxicam) effektivitet efter oral indgift (sondning eller frivillig indtagelse af Nutella med smertelindrende middel iblandet) i de mest brugte musestammer efter rutineindgreb (vasectomi). Studier af normal adfærd og adfærdsparemetre kendetegnende for smerte/stress indgår. På basis af de opnåede resultater udvikles et 'behavioural management system', hvori indgår selvadministrering af smertelindrende lægemiddel gennem opblanding af nødvendige mængder i Nutella. Systemet vil blive brugt til udvikling af et program for rutinesmertebehandling af mus, som planlægges implementeret overalt i universitetets eksperimentelle afsnit. Der er en PhD-student tilknyttet projektet, og dette er langt fremskredet. Der er således flere manuskripter på forskellige stadier af offentliggørelse.

Delresultat, beskrivelse fra Jens Zimmer Rasmussen

Formålet med dette projekt er at udvikle metoder til cellekultur-baseret screening for stoffer, der forhindrer eller skader den normale udvikling af nervesystemet hos fostre og børn. Projektet har som udgangspunkt forskningen i udvikling af nerveceller og gliaceller fra embryonale stamceller og stamceller fra den umodne hjerne.

Resultater med humane embryonale stamceller: I projektet, som ikke er afsluttet, har vi testet og udvalgt én bestemt human embryonal cellelinie KMEB2, som har en naturlig disposition til at udvikles i neural retning. Med etableret protokol er der som overgang til andet trin testet for reproducerbart udbytte af celler med markører for umodne og modne nerve- og gliaceller, men der er stadig en ret stor variation mellem serierne. De første tilsætninger af metylkviksvølvklorid med test af dosis-responseeffekt er udført med rimelige præliminære resultater.

Resultater med neurale stamceller: Som udgangspunkt er der anvendt humane neurale stamceller med oprindelse i den føtale forhjerne i form af en cellelinie HNS1, som er tilgængelig fra spansk samarbejdspartner. Protokoller for spontan og induceret udvikling til celler, der udtrykker markører for ner-

veceller og to former for gliaceller (astroglia og oligodendroglia) er etableret med acceptabel reproducerbarhed. Sæt af tidlige, senere og endelige nerve- og gliacellemarkører er indkøbt, men afventer praktisk igangsættelse.

Mislykkede forsøg på bestemmelse af antal og celletyper med flowcytometri: Flowcytometri kan i mange tilfælde anvendes til bestemmelse af antal celler af forskellig type i f. eks. cellekulturer. Forudsætningen er, at cellerne specifikt kan identificeres af apparatet, som sorterer og tæller dem baseret på naturlig lysbrydning, størrelse eller udtryk af specielle markører, som farves med fluorescerende stoffer. Efter mange forsøg og korrespondance med andre laboratorier har vi, som andre måttet konstatere, at metoden ikke er optimal og umiddelbart brugbar til neurale stamceller, hvorfor den er opgivet.

Konklusion: Konceptet for projektet har vist sig at holde, hvilket betyder, at der er mulighed for, at man vil kunne erstatte dyreforsøg med test på cellekultur-niveau. Den praktiske udførelse har udover gode præliminære resultater indenfor det første trin været præget af uforudsete praktiske hindringer i projektets gennemførelse, med udgangspunkt i lokale bemandingsforhold.”