

Juni, 2025

JAARVERSLAG

PROEFDIERFACILITEIT NKI



Colofon
Het jaarverslag proefdieren 2024 is samengesteld
door medewerkers van de proefdierfaciliteit van
het Nederlands Kanker Instituut
Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
Website: www.nki.nl

Inhoudsopgave

Afkortingen

Voorwoord

Proefdieronderzoek in het NKI

- de faciliteit
- wetten en vergunningen
- ethische normen
- registratie
- transparantie

Begrippen

- Dierproeven versus proefdieren
- Speenlingen
- Fundamenteel en translationeel onderzoek
- Ongerief
- 3V's

Verantwoording aantallen en complexiteit

Inzage in aantallen proefdieren

Onderverdeling van werkzaamheden met proefdieren met aantallen

- Dierproeven
 - Bedrijfsvoering
 - Fok met ongerief en monitoring
 - Experimenten
- Export
- Fok
- Gedood in voorraad

Diersoorten

Trends 2018-2023

Herplaatsing

Successen en verbeterpunten

Inspecties

Vooruitblik

Naslagwerk en extra informatie

Bijlages

Afkortingen

| | |
|--------|---|
| 3V's | Verfijning, Vermindering, Vervanging |
| ALURES | Animal Use Reporting EU System |
| AVL | Antoni van Leeuwenhoek |
| CCD | Centrale Commissie Dierproeven |
| EARA | European Animal Research Association |
| EU | Europese Unie |
| GEMM | Genetically Engineered Mouse Model |
| IVC | Individually Ventilated Cage |
| IVD | Instantie voor Dierenwelzijn |
| NKI | Nederlands Kanker Instituut |
| NTS | Niet-Technische Samenvatting |
| NVWA | Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit |
| qPCR | Quantitative Polymerase Chain Reaction |
| SID | Stichting Informatie Dierproeven |
| Wod | Wet op de dierproeven |

Voorwoord

In het streven naar transparantie geven wij, medewerkers van de proefdierfaciliteit van het Nederlands Kanker Instituut (NKI), middels dit jaarverslag inzicht in het proefdieronderzoek dat in het kader van kankeronderzoek in ons instituut plaatsvindt. Dit verslag biedt een gedetailleerd inzicht in het wetenschappelijk en ethisch gebruik van proefdieren gedurende het jaar 2024.

Compleet overzicht

Wij hechten grote waarde aan een zorgvuldige en onderbouwde rapportage. Daarom presenteren wij niet alleen een compleet overzicht van de uitgevoerde dierproeven, maar plaatsen deze ook in een bredere context. Het verslag geeft inzicht in de operationele aspecten van onze faciliteit, de aantallen gebruikte dieren, en de wetenschappelijke onderbouwing.

Terugblik

Marieke van de Ven, hoofd proefdierfaciliteit sinds halverwege 2024, blikt terug: “2024 was een jaar waarin we zagen dat de totale hoeveelheid proefdieren ongeveer gelijk is gebleven, maar de output was indrukwekkend. We zagen onze bijdrages terug in een groot aantal toonaangevende publicaties.”



Logistieke uitdagingen

“Het was bovendien een intens jaar waarbij we een vloerenrenovatie en aanpassingen in het proefdierhuis hebben doorstaan, inclusief een verhuizing van microscopen. Dankzij de geweldige inzet van het personeel is dit uitstekend verlopen met minimale invloed op het onderzoek en de fok.”

Erkenning

Een hoogtepunt in 2024 vond plaats in oktober toen het Antoni van Leeuwenhoek de proefdierfaciliteit uitriep tot groendoener van het jaar. Van de Ven: ” Ja, daar ben ik enorm trots op. Met de recycling van de kooien, deksels en al het andere plastic hebben we de totale recycling van het Antoni van Leeuwenhoek verhoogd. Het succesverhaal achter deze mijlpaal is de onvermoeibare inzet en samenwerking van ons geweldige team.”

Kwaliteitcontrole

“Verder ondergingen we ook een inspectie van de NVWA die, mede door de tijd en inzet van de IvD en natuurlijk alle ander betrokkenen, uitstekend is verlopen.” We brengen in dit verslag ook onze ontwikkelingen in kaart. Door huidige resultaten te vergelijken met eerdere jaren en landelijke trends, creëren wij een helder beeld van de voortgang in ons onderzoeksveld. Dit stelt ons in staat om kritisch te reflecteren op onze werkwijze en continu te streven naar verbetering.

Transparantie

Tot slot belichten wij de hoogtepunten van het afgelopen jaar, signaleren we verbeterpunten, en schetsen we onze toekomstvisie. Hiermee willen we transparantie, verantwoording en continue kwaliteitsverbetering centraal stellen in ons wetenschappelijk onderzoek.

Met de ondertekening van de transparantieovereenkomst in 2022 bevestigden wij onze toewijding aan openheid en transparantie als sleutelfactoren voor een dieper begrip van de noodzaak van proefdiergebruik in kankeronderzoek. Ons uitgebreide jaarverslag ondersteunt deze doelstelling op overtuigende wijze.



Marieke van de Ven
Hoofd proefdierfaciliteit

Proefdieronderzoek in het NKI

Het Antoni van Leeuwenhoek is een Comprehensive Cancer Center, bestaande uit het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis en het Nederlands Kanker Instituut. Onze missie is 'a cure for every cancer and excellent care for every patient'. Het naleven van de missie doen we door de combinatie kankerzorg en kankeronderzoek en uitwisseling van kennis. Door intensieve samenwerking tussen kliniek en onderzoekscentrum kunnen we onderzoeksbevindingen direct inzetten voor verbetering van de patiëntenzorg.

De ambitie van het instituut is om een significante bijdrage te leveren aan het oplossen van het kankerprobleem. Een essentieel onderdeel van dit onderzoek is het uitvoeren van preklinische en fundamentele experimenten met proefdieren.

Kanker is een heel complexe ziekte die effect heeft op het hele lichaam, waardoor er momenteel nog maar weinig goede alternatieven voor proefdieronderzoek beschikbaar zijn. De biologische gelijkenis van diermodellen met mensen stelt ons in staat om biologische processen bij kanker te onderzoeken. We kunnen op deze manier interacties tussen verschillende delen van het organisme en bijwerkingen in andere lichaamsdelen kunnen bestuderen. Zonder dieronderzoek zouden kritieke vooruitgangen in kankerbehandelingen zoals immunotherapie of celtherapie niet mogelijk zijn geweest. Met proefdieronderzoek kunnen we ook veel leren over hoe kankercellen zich ontwikkelen in levende organen en hoe ze uitzaaien naar andere lichaamsdelen. Deze kennis kan onderzoekers helpen bij het ontwikkelen van nieuwe behandelingen

Het instituut voert het wetenschappelijk proefdieronderzoek uit met, met name, muizen om nieuwe inzichten te verkrijgen in de diagnostiek, behandeling en bestrijding van kanker. Door gebruik te maken van geavanceerde technieken, zoals genetisch gemodificeerde muismodellen, kunnen onderzoekers de werking van nieuwe behandelingen en interventies bestuderen. We streven daarbij naar een zo efficiënt en diervriendelijk mogelijke aanpak, met als doel de impact voor kankerpatiënten, op het gebied van nieuwe inzichten, medicatie en kwaliteit van leven, te vergroten.

In dit verslag presenteren we **de jaarcijfers van het proefdieronderzoek** op uitgebreide wijze en reflecteren we op deze jaarcijfers.

De faciliteit

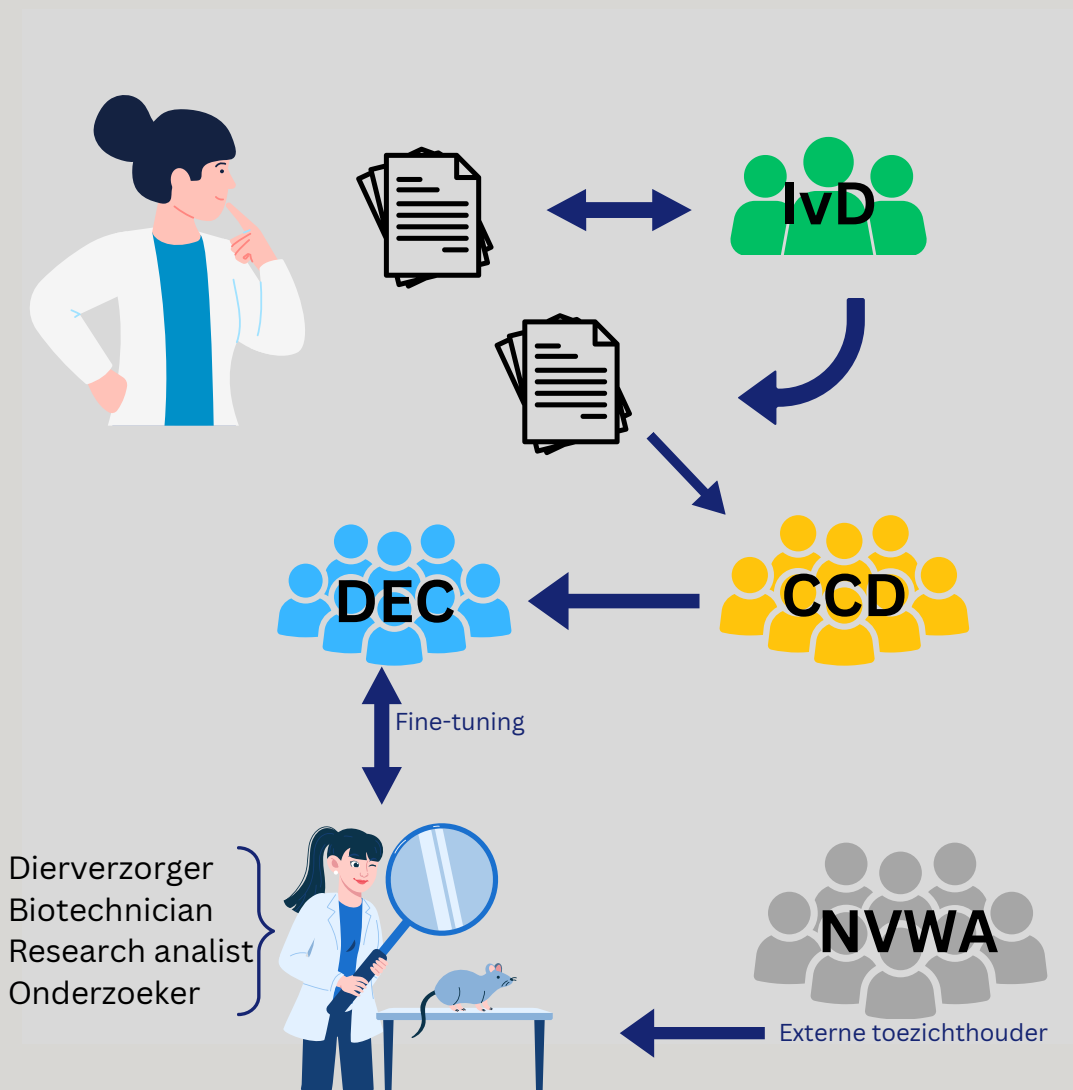
De proefdierfaciliteit van het Nederlands Kanker Instituut is een state-of-the-art onderzoeksfaciliteit voor preklinisch in vivo kankeronderzoek. Als zodanig speelt de voorziening een grote rol in het bevorderen van onze kennis van kanker en het ontwikkelen van innovatieve behandelingen en diagnostiek. Het gebouw dat in 2015 nieuw werd opgeleverd, heeft een oppervlak van 8.000 m² en een capaciteit van 21.000 individueel geventileerde kooien (IVC). Daarmee bedienen we circa 200 onderzoekers van het NKI die met behulp van knaagdieren hun onderzoeksvragen kunnen beantwoorden. Daarnaast werken wij samen met externe partners uit binnen- en buitenland. We huisvesten zowel wildtype als genetisch gemodificeerde muizen en ratten en de faciliteit is uitgerust met de nieuwste technologieën. Daarmee houden we ons aan de hoogste normen voor dierenverzorging en -welzijn. Er werken ongeveer 50 mensen waaronder proefdierversorgers, teamleiders, servicemedewerkers, biotechnici, dierenartsen en officemanagers.



NETHERLANDS
CANCER
INSTITUTE
ANTONI VAN LEEUWENHOEK

Wetten en vergunningen

Proefdieren hebben in het verleden altijd een sleutelrol gespeeld bij medische doorbraken en zijn nog steeds onmisbaar voor de ontwikkeling van nieuwe en verbeterde behandelmethode. Daarom hebben we binnen het NKI een proefdierfaciliteit waar speciaal opgeleide medewerkers onder de meest zorgvuldige omstandigheden voor de proefdieren zorgen. In het NKI hebben we enkel ratten en muizen. Een belangrijk gegeven is dat wetenschappers alleen dieren voor hun onderzoek mogen gebruiken wanneer er geen alternatief voorhanden is. Ze moeten statistisch onderbouwde dieraantallen overleggen en er gelden strikte regels en wetten waar ze zich aan moeten houden.



Ethische normen

Als een wetenschapper experimenten met dieren wil doen moet hij een gedetailleerde licentiaaanvraag voor het onderzoek maken waarin hij de doelstellingen van het onderzoek, de methoden, de diersoorten en dieraantallen die nodig zijn, en de maatregelen die het welzijn van de dieren waarborgen omschrijft.

Deze licentiaaanvraag dient hij/zij ter afstemming in bij de Instantie voor Dierenwelzijn (IvD). De IvD bekijkt of de aanvraag binnen het instituut uitgevoerd kan worden. Na deze beoordeling en eventuele aanpassing van de licentiaaanvraag gaat het projectvoorstel naar de Centrale Commissie Dierproeven (CCD) en die stuurt het door naar de Dierexperimentencommissie (DEC). De DEC evalueert het projectvoorstel op basis van ethische overwegingen en wettelijke vereisten, waaronder de afweging tussen het verwachte wetenschappelijke of educatieve nut en de mogelijke nadelige gevolgen voor de dieren. Aanvrager, bovengenoemde instanties en commissies kijken ook grondig naar mogelijke alternatieven voor het gebruik van dieren en of het aantal dieren tot een minimum wordt beperkt, met inachtneming van statistische power. Als de DEC de licentiaaanvraag goedkeurt, wordt het ter goedkeuring voorgelegd aan de CCD die controleert of de licentiaaanvraag voldoet aan alle wettelijke eisen die gelden voor dierproeven. De CCD geeft vervolgens een vergunning voor het onderzoek af. Het onderzoek staat gedurende de uitvoering onder toezicht van de IvD. Op blz. 9 staat het hierboven beschreven goedkeuringsproces in een tekening weergegeven.

In het NKI maakten we de keuze met overkoepelende licenties te werken, waarvan de Niet-Technische Samenvattingen te vinden zijn op onze [website](https://www.nki.nl/about-us/responsible-research/animal-research/) <https://www.nki.nl/about-us/responsible-research/animal-research/>. Deze vergunde licenties dekken een specifiek en goed omschreven deel van het onderzoeksdomein af, waaronder het indienen en goedkeuren van gedetailleerde protocollen met dierproeven (die de IvD opnieuw evalueert).

Na het aflopen van de licentie leggen we middels een beoordeling achteraf verantwoording af.

Registratie

We houden een zorgvuldige registratie bij van het aantal afgeronde dierproeven en het aantal gebruikte proefdieren en het daarop volgende jaar maken we de jaarcijfers bekend. Onderzoeksinstellingen en andere vergunninghouders die met proefdieren werken zijn wettelijk verplicht om jaarlijks hun jaarcijfers aan te leveren bij de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA). Deze overheidsinstantie geeft hiervan een overzicht in de jaarlijkse uitgave 'Zo Doende'. De NVWA houdt ook toezicht op de naleving van de Nederlandse Wet op de dierproeven (Wod) waarin de Europese richtlijn (2010/63/EU) is ingevoerd. Deze EU-richtlijn neemt de verschillen in de wet- en regelgeving per lidstaat weg en zorgt voor uniformiteit. Daarnaast verplicht de richtlijn de lidstaten om bij te dragen aan de ontwikkeling en validatie van alternatieven voor dierproeven.

Openheid en transparantie

Het NKI is een van de 21 Nederlandse ondertekenaars van de Transparantieovereenkomst Dierproeven (d.d. 15 november 2021), die is opgesteld door o.a. European Animal Research Association (EARA) en Stichting Informatie Dierproeven (SID). De ondertekenaars, die allen direct of indirect betrokken zijn bij het uitvoeren van dierproeven, omvat universiteiten, universitaire medische centra, wetenschappelijke instituten, bedrijven en verenigingen. Voor de actuele lijst zie [Transparantieovereenkomst Dierproeven - Stichting Informatie Dierproeven](#).

De overeenkomst omvat vier toezeggingen, elk gespecificeerd met praktische stappen die organisaties kunnen ondernemen. Hoe de toezeggingen worden ingevuld, kan per organisatie verschillen, afhankelijk van hun werkwijze en wettelijke verplichtingen. De toezeggingen luiden:



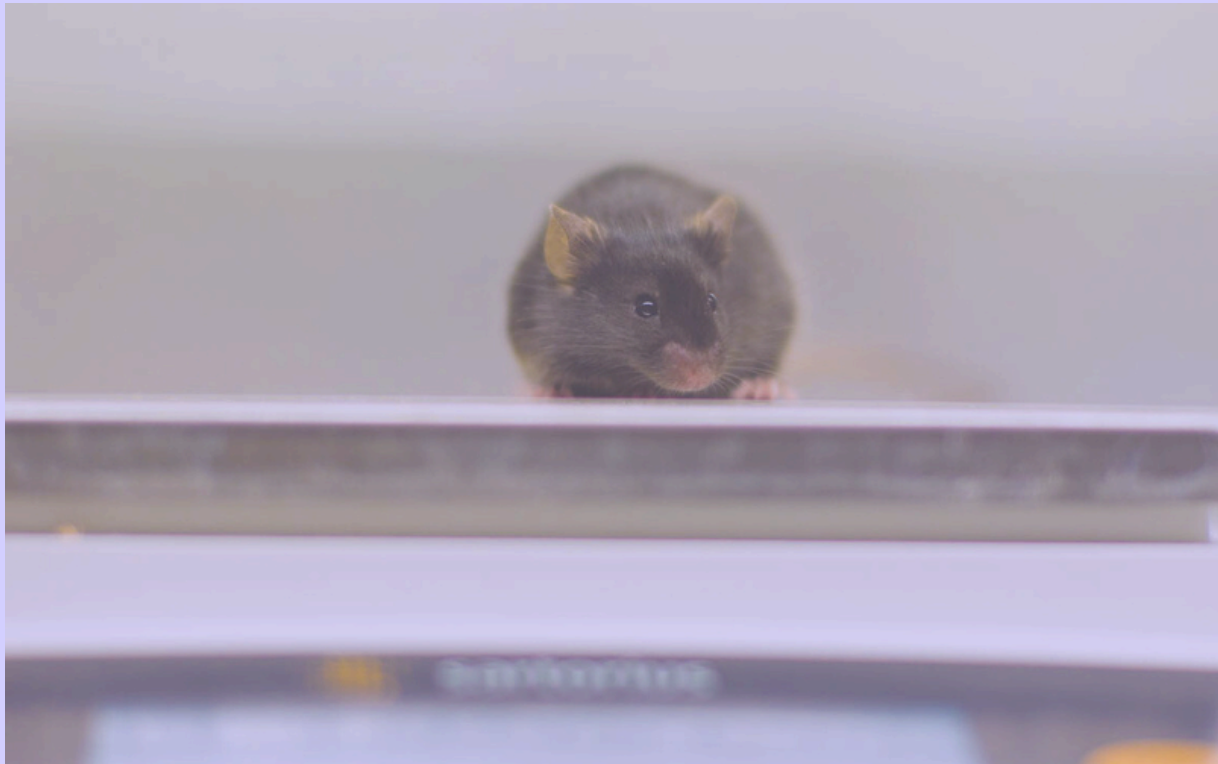
- **We zijn duidelijk over wanneer, hoe en waarom we dieren in onderzoek gebruiken;**
- **We streven naar betere communicatie over proefdieronderzoek in Nederland met media en publiek;**
- **We bieden proactief mogelijkheden aan het brede publiek om kennis te maken met proefdieronderzoek en de regelgeving die daarop van toepassing is;**
- **Jaarlijks rapporteren we onze voortgang en delen we ervaringen.**

Begrippen

Dierproeven versus proefdieren

Een dierproef bevat altijd een proefdier, maar een proefdier wordt niet altijd ingezet in een dierproef

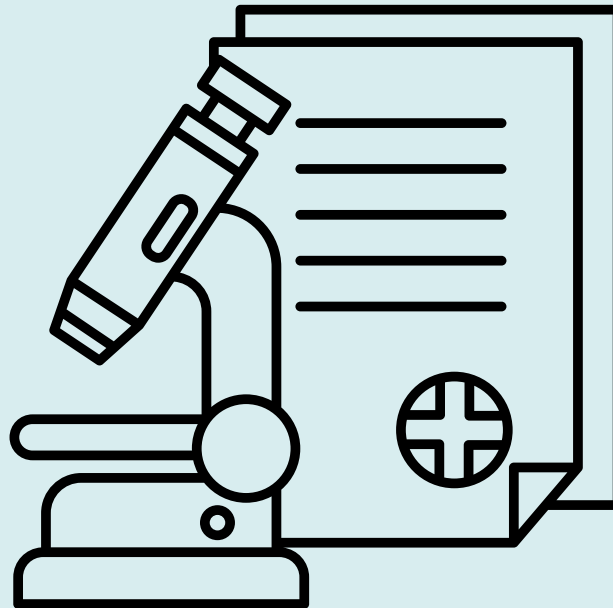
Bij de interpretatie van de jaarcijfers maken we een belangrijk onderscheid tussen het aantal verrichte dierproeven en het aantal proefdieren. Deze aantallen gaan niet gelijk op. Een dierproef bevat altijd een proefdier, maar een proefdier wordt niet altijd ingezet in een dierproef. Zo zijn er dieren die we inzetten in een zogenaamde fok zonder ongerief of ongemak. Uit deze fok selecteren we dieren die voldoen aan een bepaald kankermodel; bv. het dier draagt specifieke genetische eigenschappen in combinatie met geslacht en/of leeftijd.



De proefdieren die niet voldoen aan deze criteria, en die we ook niet voor training kunnen gebruiken, registreren we als 'gedood zonder te zijn ingezet'.

We zetten hard in om deze specifieke groep dieren zo laag mogelijk te houden door het toepassen van allerlei innovatieve methoden.

In de gebruikte terminologie geldt dat een dierproef niet per se hetzelfde is als een experiment. Een experiment is een handeling waaruit we data kunnen genereren. Maar er zijn ook dieren nodig gericht op de sturing en ondersteuning van de hoofdactiviteiten binnen de proefdierfaciliteit. Een voorbeeld hiervan zijn de draagmoederdieren die nodig zijn voor de dracht van de genetisch gemodificeerde embryo's. Die dieren tellen mee onder de noemer dierproeven. De dierproeven die data genereren, duiden we aan met de categorie experimenten.



Speenlingen

Speenlingen tellen ook mee. Speenlingen zijn dieren jonger dan 22 dagen (bij muizen). Deze dieren gebruiken we doorgaans niet om kankertherapieën op te testen maar we moeten bijvoorbeeld wel testen of hun genetische opmaak klopt. In bepaalde situaties kan het kankeronderzoek alleen plaatsvinden op een bepaald geslacht, bij onderzoek naar prostaatkanker gebruiken we bijvoorbeeld alleen mannelijke muizen, waardoor de vrouwelijke speenlingen niet bruikbaar zijn. Het is belangrijk op te merken dat speenlingen in de rapportage aan de NVWA, niet meetellen. Om een completer en eerlijk overzicht te krijgen telden wij ze zowel vorig jaar als dit jaar wel mee in onze eigen jaarcijfers.



Fundamenteel, toegepast en translationeel onderzoek

We onderscheiden drie verschillende types onderzoek. Fundamenteel,



translationeel en toegepast onderzoek. Fundamenteel ofwel basaal onderzoek is het onderzoek naar biologische processen en actiemechanismen zonder dat de klinische toepassing reeds bekend is; bijvoorbeeld de interactie tussen bepaalde afweercellen, de tumor en het omringende weefsel bij hersenkanker. Toegepast onderzoek is onderzoek gericht op een duidelijke toepassing, bijvoorbeeld het testen van een nieuwe medicatie bij een bepaald type van agressieve borstkanker. Translationeel onderzoek verbindt op zijn beurt fundamenteel met toegepast onderzoek. Onder data-genererende experimenten verstaan we experimenten voor toegepast onderzoek, fundamentele en translationele experimenten.

Ongerief

Ongerief is de wettelijke term voor alle negatieve ervaringen of ongemakken die proefdieren door dierproeven ervaren. Daaronder valt bijvoorbeeld pijn, angst, stress en ziekte. Bij de start en het beëindigen van een dierproef moeten we de mate van ongerief respectievelijk inschatten en/of beoordelen volgens deze indeling: licht, matig en ernstig ongerief, en de vierde categorie terminaal. Gedurende een dierproef streven we er voortdurend naar het ongeriefniveau zo laag mogelijk te houden. Dat noemen we verfijning. Meer uitleg over verfijning en de andere richtlijnen waar we ons aan committeren staat onder het kopje successen en verbeterpunten.

De categorieën van verwacht **ongerief** zijn bepaald in de eerder genoemde EU-richtlijn en opgenomen in de Nederlandse Wet op dierproeven:

Licht: procedures waarbij de dieren gedurende korte tijd een lichte vorm van pijn, lijden of angst zullen ondervinden, en procedures die geen significante aantasting van het welzijn of de algemene toestand van de dieren opleveren

Matig: procedures waarbij de dieren gedurende korte tijd een matige vorm van pijn, lijden of angst, dan wel langdurig een lichte vorm van pijn, lijden of angst zullen ondervinden en procedures die een matige aantasting van het welzijn of de algemene toestand van de dieren zullen opleveren

Ernstig: procedures waarbij de dieren een ernstige vorm van pijn, lijden of angst, dan wel langdurig een matige vorm van pijn, lijden of angst zullen ondervinden en procedures die ernstige aantasting van het welzijn of de algemene toestand van de dieren zullen opleveren

Terminaal: procedures die worden uitgevoerd onder algehele verdoving en waarna het dier niet meer bij bewustzijn komt



Veel dierproeven die we in het NKI uitvoeren bestaan uit handelingen waarbij we cellen en medicatie bij een dier toedienen. Vervolgens observeren en registreren we de dieren over een bepaalde periode. Dit zijn handelingen die licht ongerief tot gevolg hebben. De meerderheid van de dieren gebruikt in dierproeven in het NKI, namelijk 75%, ervaart licht ongerief.

3V's

De 3V's, Vervanging, Vermindering en Verfijning, komen oorspronkelijk uit het Engels en heten daar replacement, reduction and refinement (3Rs). We vinden de 3V's sinds eind jaren vijftig van de vorige eeuw steeds belangrijker.

Ze gaan uit van het principe: Kunnen we hetzelfde wetenschappelijke resultaat bereiken met minder dierenleed of in geval van vervanging zelfs zonder inzet van dieren?

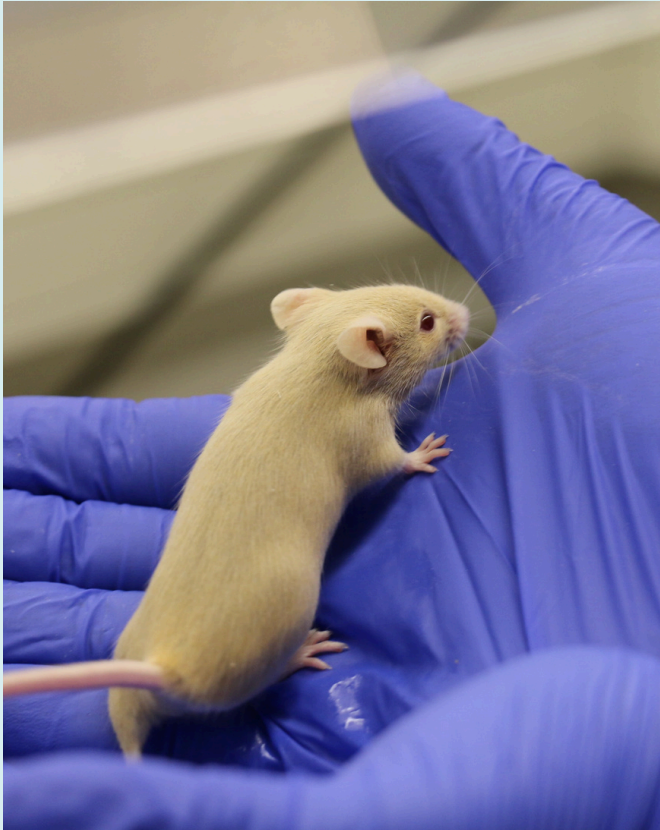


Vervanging verwijst naar methoden die geheel of gedeeltelijk proefdiervrij zijn. Het kan bijvoorbeeld gaan om het gebruik van cellijnen of organoids, of computersimulaties

Vermindering gaat om het terugdringen van het aantal proefdieren in een proefdieronderzoek. Dit bereiken we bijvoorbeeld door meerdere organen per dier te gebruiken in plaats van een apart dier voor elk orgaan, door statistisch beter ontworpen studies, of door gebruik te maken van innovatieve technologieën voor het genereren van genetisch gemodificeerde muizenstammen waardoor de fokkolonies kleiner kunnen blijven

Verfijning beoogt de proef zodanig op te zetten dat we het welzijn van de dieren zo min mogelijk aantasten. Enkele voorbeelden zijn: het geven van aangepaste pijnbestrijding na chirurgie, het gebruik van echografie of andere medische beeldvorming voor de opvolging van tumoren in de buik, duidelijke humane eindpunten en afspraken rond maximaal toelaatbare tumormassa's. Richtlijnen voor verfijning gelden voor, tijdens en na afloop van een experiment

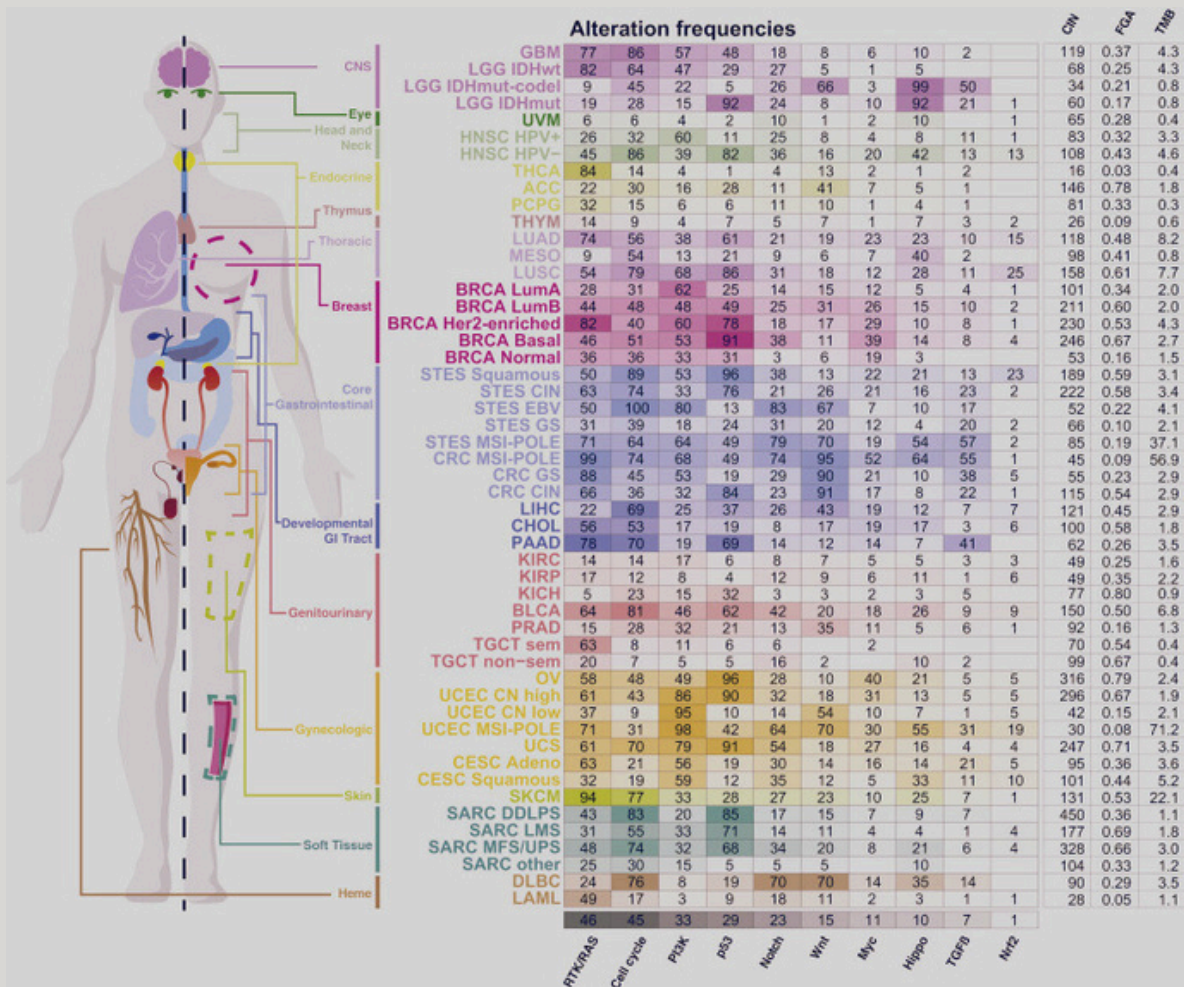
Bij het NKI spreken we ook van een **Vierde V**, die van verantwoording. Dit houdt in dat onderzoekers verantwoordelijk zijn voor het zorgvuldig en ethisch uitvoeren van dierproeven en legt de nadruk op openheid en transparantie in het onderzoek.



De proefdierfaciliteit van het NKI houdt zich ook aan de afspraken die in de richtlijnen voor dierproeven in kankeronderzoek staan; de 'Code of Practice Kankeronderzoek bij proefdieren' die vooral gericht is op verfijning. Dat houdt in dat we ethische normen handhaven, prioriteit geven aan dierenwelzijn en humane eindpunten respecteren. Zo is in kankeronderzoek het wachten op spontane dood van dieren niet toegestaan. Ook wanneer een dier bijvoorbeeld niet meer eet of drinkt, of binnen 2 dagen meer dan 15% van zijn lichaamsgewicht verliest, mag de onderzoeker niet doorgaan.

Verantwoording aantallen en complexiteit

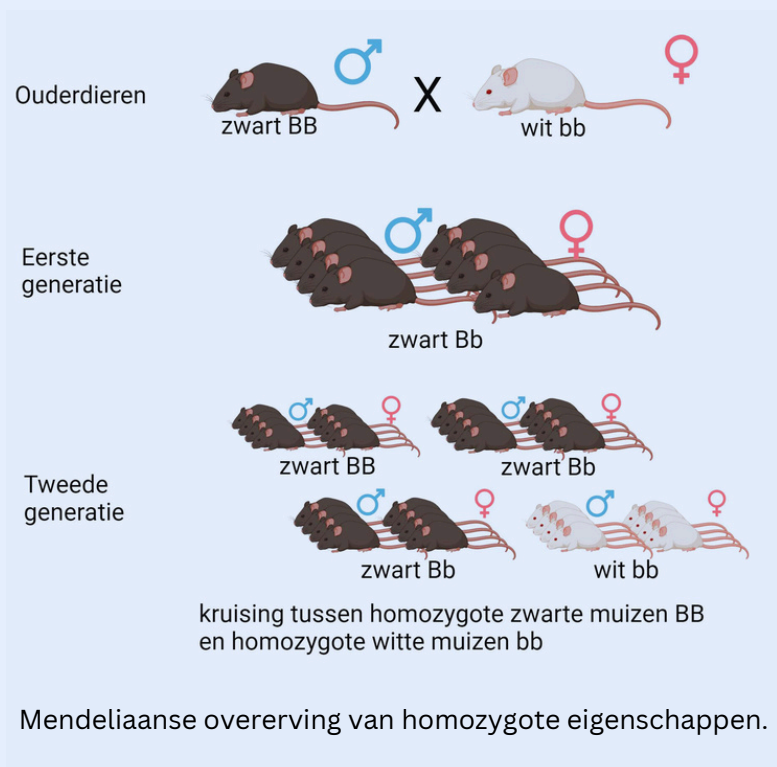
In kankeronderzoek gebruiken we relatief hoge aantallen proefdieren vergeleken met onderzoek naar andere ziekten. Op zich niet zo verwonderlijk, kanker is immers een verzamelnaam voor meer dan honderd verschillende ziekten. Verschillen in genetische achtergrond maar ook de locatie van de tumor in het lichaam en omgevingsfactoren op moleculair-, cellulair-, weefsel-, en orgaan- en organisme niveau spelen een rol. Dat maakt deze ziekte erg complex om te bestuderen. Vergeleken met minder complexe ziektes zijn er in kankeronderzoek meer proefdieren nodig om verschillende soorten kanker te bestuderen, om nieuwe behandelingen te testen, en om de ziekteprogressie te begrijpen.



De complexiteit van kanker in een figuur. De cellen in ons lichaam bevatten een communicatienetwerk bestaande uit moleculen. Cellen kunnen alleen op een gezonde manier functioneren als alle moleculen in het communicatienetwerk intact zijn. Alleen dan kunnen de cellen signalen zoals 'stop met groeien' goed verwerken. In bijgaande figuur is van ruim 50 bekende kankersoorten (verticaal) de intracellulaire communicatieroutes aangegeven (horizontaal) en in welke mate er iets genetisch mis is, dus hoeveel genen er zijn aangedaan in deze communicatieroute, waardoor het moleculair signaal verstoord is. Hoe feller de kleur hoe vaker dat specifieke communicatiesignaal verstoord is. Pathway Alteration Frequencies uit *Oncogenic Signaling Pathways in The Cancer Genome Atlas 2018* ref <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.035>

Complexiteit

Vanwege diezelfde complexiteit levert het fokken van dieren voor onderzoekspecifieke doeleinden relatief veel boventallige dieren op. Onderzoekers veranderen met behulp van geavanceerde DNA-technieken die kankerspecifieke genen waarnaar zij onderzoek willen doen. Per experiment zijn meerdere dieren met diezelfde genetische opmaak nodig. Dat is zeer belangrijk om een betrouwbare en reproduceerbare conclusie over het onderzoek te kunnen trekken. Meestal is niet alleen dezelfde genetische opmaak van belang maar ook het geslacht en de leeftijd. Het gevolg is dat de fok ook dieren oplevert die niet voldoen aan deze eisen en de onderzoekers ze niet voor het onderzoek kunnen gebruiken (zie onderstaande figuur). We proberen deze dieren uiteraard voor andere doeleinden in te zetten maar dit is niet altijd mogelijk.

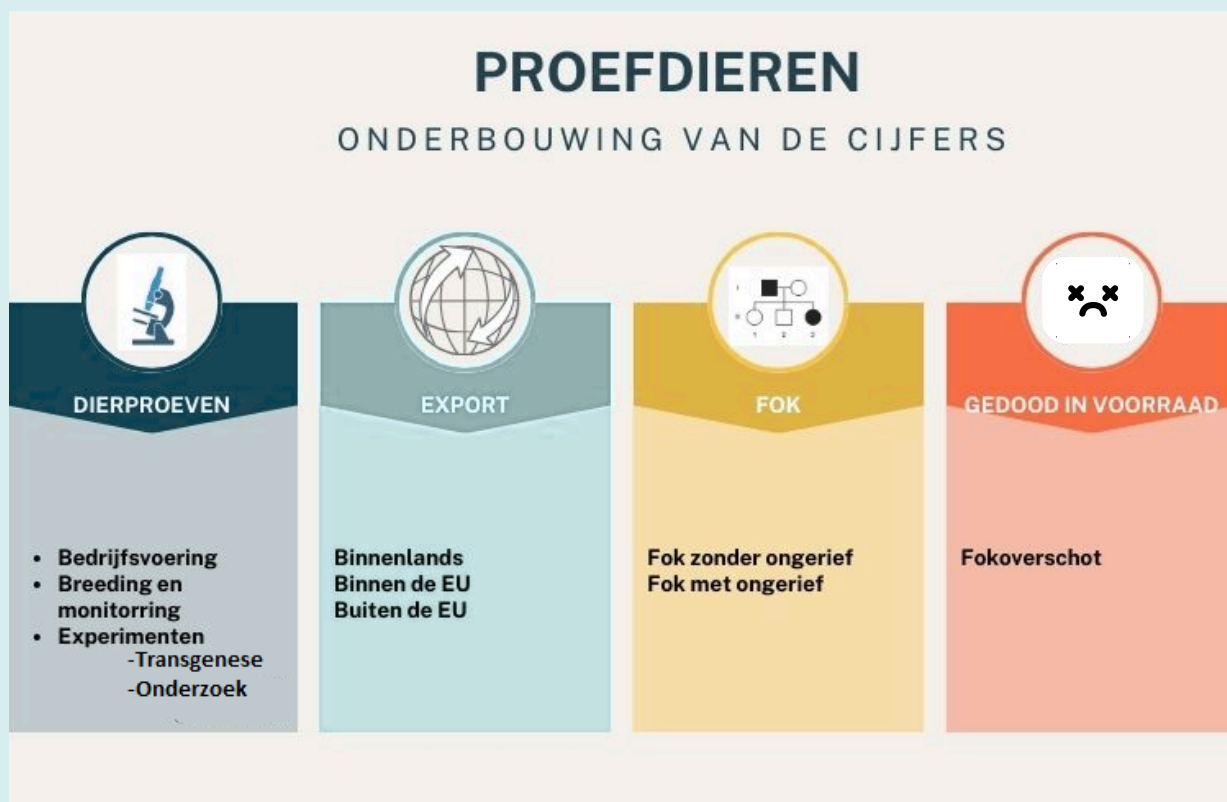


Bovenstaande figuur is een schematisch voorbeeld van een simpele inteelt fok tussen broer en zus, die volgens Mendeliaanse verdeling verloopt. In dit voorbeeld krijgen alle fokparen evenveel nakomelingen krijgen en worden er evenveel mannelijke als vrouwelijke dieren geboren worden. Dit laatste is natuurlijk niet altijd zo in de realiteit! Stel dat we voor het onderzoek naar borstkanker alleen vrouwelijke dieren met genetische opmaak bb kunnen gebruiken, volgens de Mendeliaanse wetten heeft dan slechts 1 op de 4 van de tweede generatie deze recessieve modificatie. Van de 32 gefokte dieren kunnen we er dan slechts 4, namelijk de 4 witte vrouwelijke bb muizen, voor het onderzoek gebruiken. Dat is 12,5% van het totale aantal muizen. Wanneer we geïnteresseerd zijn in een combinatie van meerdere genetische eigenschappen daalt het percentage bruikbare dieren van 12,5% naar 6,25% of lager.

Inzage in aantallen proefdieren

Een belangrijk onderdeel van dit jaarverslag is het openbaar maken van de jaarcijfers. In 2024 heeft het NKI in totaal 55.635 proefdieren ingezet. De details en de verantwoording voor dit aantal volgen in aparte paragrafen.

Onderverdeling van werkzaamheden met proefdieren volgens bestemming



Dierproeven

In 2024 boekten we 21.665 dieren als dierproef. Deze categorie hebben we onderverdeeld in bedrijfsvoering inclusief training, breeding & monitoring of bijzondere fok, en onderzoeksexperimenten (zie de grijze kolom hierboven genaamd dierproeven).



Bedrijfsvoering 1.861 dieren

In de proefdierfaciliteit gebruikten we in 2024 363 sentinel-dieren (muis en rat). Door middel van deze ‘verklikker’-dieren bewaken we de gezondheid van de populatie. Sentinels bevinden zich in dezelfde omgeving en hebben dezelfde leefomstandigheden als de rest van de populatie. We testen hun gezondheid en biologische status door regelmatige bloedafnames en vacht-swabs. Deze bloedafnames vallen onder veterinaire doeleinden en niet onder experimenten.

Nieuwe medewerkers en nieuwe technieken trainen we zoveel mogelijk zonder de inzet van dieren. Zo trainen we de hechttechnieken met siliconen hechtmatjes (zonder gebruik van dieren). In situaties dat levende dieren nodig waren voor de (basis)training van medewerkers of het aanleren van technieken zoals invasieve chirurgische ingrepen gebruikten we in 2024 1.069 dieren. Uiteraard vindt training dan plaats op dieren die onder volledige anesthesie verkeren. Afhankelijk van de training mogen we eenmaal (complex) of tweemaal (basis) procedures op de dieren uitvoeren.

Fok met ongerief en monitoring 5.985 dieren

Het afgelopen jaar 2024 is het tweede jaar dat we het onderdeel breeding & monitoring of bijzondere (fok-)lijnen als aparte groep registreren. Dit doen we omdat we wettelijk gezien fok, en voorraad van bijzondere (fok-)lijnen nu ook als dierproef classificeren. Het aantal dieren in deze categorie bedraagt 1.918 speenlingen, 3.202 volwassen voorraaddieren en 678 fokdieren.

Een aparte groep dieren (187) die we ook hier meetellen zijn de dieren die door omstandigheden in aanmerking kwamen voor een invasieve genotypering. Genotypering maakt het mogelijk om middels een weefselmonster de genetische opmaak van een dier te bepalen. Waar we dit meestal doen voor speenleeftijd (<22 dagen), lukt dit door omstandigheden niet altijd en gebeurt deze weefselafname (bijv. een bloedmonster) nadien. Deze handeling registreren we apart.

Waar dit totaal van 5.985 dieren in de voorgaande jaren opging in de gedood in voorraad groep, krijgen ze nu een aparte status. Dat laat ons toe om beter te monitoren en bij te sturen.



Onderzoeksexperimenten 13.819 dieren

In het kader van onderzoeks- of data-genererende experimenten registreerden we in 2024 13.819 dieren. Hiervan waren 95 rat en 13.724 muis. Deze experimenten kunnen we onderverdelen in experimenten met als doel het genereren van een nieuwe **transgene** lijn (2.034 muizen) en **onderzoek** (11.784 volwassen dieren en 1 speenling). We maken hier geen onderscheid tussen bijzondere (fok)lijnen of basislijnen.

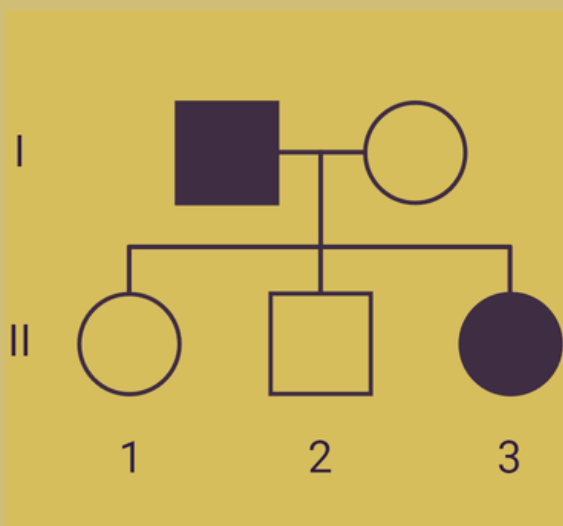
Export 35 dieren

In het kader van samenwerkingen met andere onderzoeksinstituten verplaatsten we in 2024 35 levende muizen uit ons instituut naar andere locaties. In het overgrote deel waren dit binnenlandse locaties. Enkele muizen gingen naar het buitenland waarvan een klein aantal (18) buiten Europa (USA).



Fok 4.371

Onder de categorie basisfok vallen 4.371 dieren die een fokpaar vormden en vanuit hun genetische opmaak geen welzijnsproblemen ondervonden tijdens hun leven.



Zoals eerder in dit verslag beschreven kunnen deze dieren vallen in de categorieën fok zonder ongerief en fok met ongerief. Fok met ongerief verwijst naar situaties waarbij de genetische achtergrond na het fokken leidt tot ongemak of lijden voor de dieren of hun nakomelingen. Dat kan voorkomen bij genetisch gemodificeerde dieren waarbij de modificatie een negatief effect heeft op het welzijn van het dier zoals de ontwikkeling van tumoren.

Er gelden strenge regels voor fok met ongerief. Als het fenotype leidt tot ongerief telt het dier mee in de categorie dierproef. Het minimaliseren van het ongerief van deze dieren is een belangrijk onderdeel van Wod.

Nieuwe inzichten en technieken zorgen voor een meer gerichte uitkomst en minder fokoverschot. Dit geldt zowel voor de basisfok als de bijzondere fok. We zorgen hiermee voor een enorme daling van het aantal dieren dat overblijft na het opkweken van dieren met gewenste eigenschappen. Deels bereiken we de daling van het aantal overtollige dieren door onderzoekers continue te voorzien van inzichten uit data over hun fok. Dit is een stapsgewijs proces, dat we met de jaren steeds beter begrijpen en implementeren. Daarnaast werkt het NKI aan betere beschikbaarheid van interne **cryopreservatie** faciliteiten. Zodat we biologisch materiaal (sperma, eicellen en embryo's) van kostbare muismodellen kunnen invriezen in plaats van levende dieren aan te houden, wat veel dieren scheelt.

We werken bij het NKI voortdurend aan nieuwe technieken, zoals **CRISPR-Cas** en **in vivo elektroporatie**, waarmee we DNA door een elektrische puls direct in de cellen van een dier brengen, om kankermodellen te creëren middels genetische manipulatie.



Mede door die manier van werken hebben we minder dieren nodig. Een andere techniek genaamd speed congenics zorgt ook voor vermindering van de fok. **Speed congenics** laat zich het best omschrijven als selectieve fok. Daarbij analyseren we het DNA van de eerste generatie (F1) dieren en zorgen we dat we met degenen met de gewenste DNA-opmaak doorfokken. Als laatste, gebruiken we waar mogelijk surplus weefsels en organen van proefdieren die al gedood zijn voor onderzoek en onderwijs, zodat we hiervoor we geen proefdieren specifiek hoeven te fokken of aan te schaffen.

Gedood in voorraad 29.564

Dieren die niet zijn ingezet om experimentele data te verkrijgen vormen helaas nog steeds een grote groep. Zoals hierboven aangegeven levert een kruising verschillende nakomelingen op die niet allemaal het juiste fenotype bezitten. Daardoor zullen niet alle nakomelingen die uit een fok geboren worden kunnen worden ingezet voor dierproeven of verdere fok. Die dieren noemen we fokoverschot. In de paragraaf Verantwoording aantallen in dit jaarverslag staat een uitleg met een voorbeeld over de oorzaken van fokoverschot, alsmede een figuur die de Mendeliaanse overerving illustreert.

Volwassen dieren en speenlingen: In 2024 registreerden we 7.284 speenlingen in de categorie gedood in voorraad. Alhoewel we deze categorie in de jaren 2018-2022 niet hoefden te rapporteren aan de NVWA, deden we dat wel sinds 2022 in het jaarverslag. Speenlingen zijn immers ook dieren. Gezien het NKI in het jaar 2021 de qPCR testen grotendeels automatiseerde en uitbesteedde zijn we sindsdien in staat om het genotype of de genetische code van de dieren sneller en accurater te achterhalen. Hierdoor kunnen we doelmatiger fokken, zijn er minder dieren nodig en kunnen we speenlingen die niet voldoen tijdig euthanaseren.



Behalve de speenlingen noteerden we in deze categorie ook 22.280 volwassen dieren. Dit waren voorraaddieren bestemd voor fok of andere doeleinden. Hiervan is de grootste groep van 11.717 dieren genetisch gemodificeerd op een wijze dat de dieren geen hinder van de gewijzigde genen ondervinden. Een groep van 8.657 dieren was genetisch gemodificeerd en beschouwen we als een bijzondere foklijn. Dit betekent dat zij mogelijk hinder kunnen ondervinden van de modificatie bijvoorbeeld omdat zij onder invloed van de genetische modificatie een tumor ontwikkelden. De 8.657 dieren die we hier benoemen ondervond geen hinder van de modificatie. Er waren 1906 fokdieren die niet genetisch gemodificeerd waren.

Diersoorten

In 2024 was het overgrote deel van de dieren die we in het NKI inzetten voor kankeronderzoek, muis. We gebruiken vaker muizen omdat van oudsher veel onderzoek op muizen is gedaan waar we op kunnen voortborduren. Er is relatief veel kennis over hoe het muizenlichaam reageert, er zijn veel genetisch gewijzigde varianten van muizen beschikbaar voor specifieke onderzoeksvragen, en er zijn veel hulpmiddelen beschikbaar voor onderzoek met muizen zoals antistoffen die in muizen gebruikt kunnen worden. Maar de belangrijkste reden is dat veel biologische processen in de muis (en ook de rat) op vergelijkbare wijze verlopen als in de mens, met name processen die een belangrijke rol spelen bij kanker, zoals celdeling en het immuunsysteem, al blijven er uiteraard ook verschillen bestaan. Dit alles maakt muizen vaak een goed model voor het menselijk lichaam en de kankerontwikkeling daarin.

In sommige gevallen blijkt de rat een beter voorspellend model te zijn. Zo zijn de hoeveelheden van het oestrogene hormoon van ratten beter vergelijkbaar met mensen. Van het totale aantal in 2024 ingezette dieren was 301 rat.



Trends

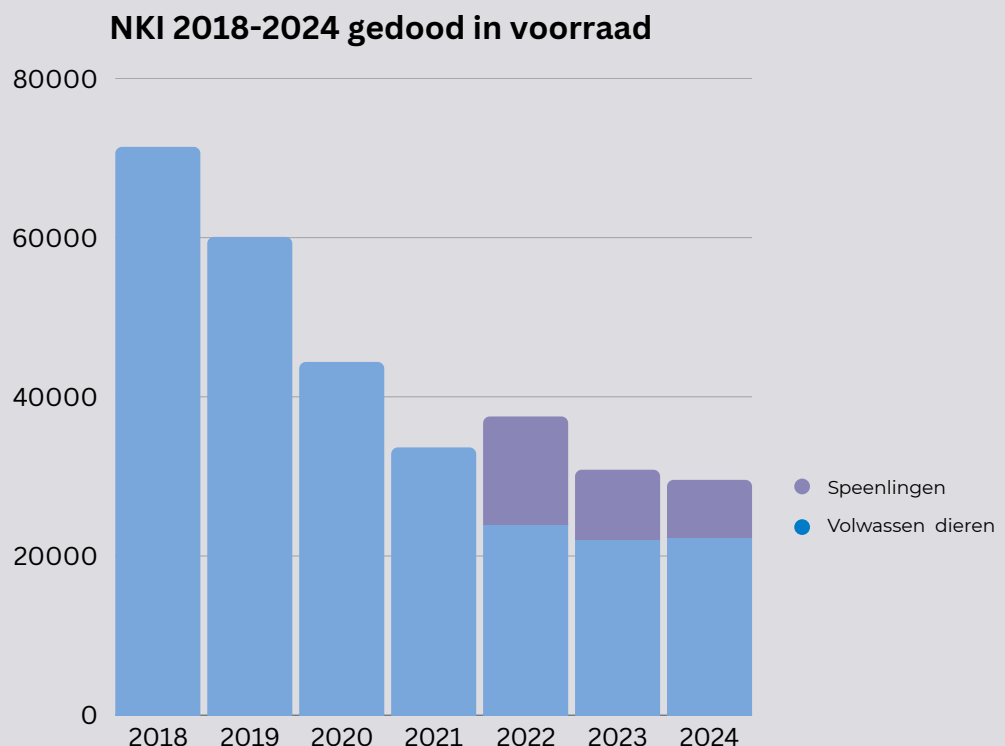
In deze paragraaf geven we een algemeen beeld van de trends op lokaal, en nationaal niveau.

Omdat niet alle Europese lidstaten de overheidsjaarcijfers (in Nederland NVWA-jaarcijfers) op hetzelfde moment aanleveren kunnen we de trends niet 1 op 1 internationaal met elkaar vergelijken.

We zoomen nu in op onze interne cijfers en kijken gedetailleerd naar de categorieën die hierboven het meest in het oog springen, namelijk gedood in voorraad en de dierproef. Deze trendcijfers vullen we aan met algemene trends en verderop in dit jaarverslag een oog op de toekomst.

1. Gedood in voorraad
2. Dierproef

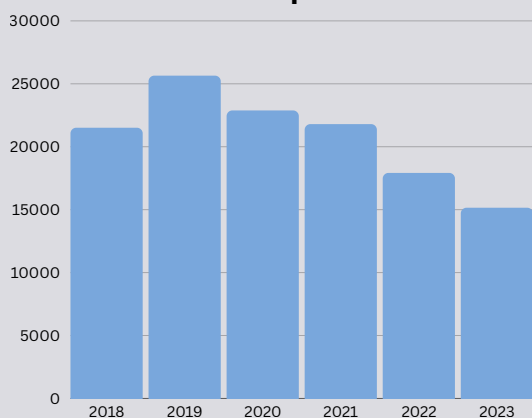
1. We zetten ons in om het aantal dieren dat is gedood zonder te zijn ingezet zoveel mogelijk te beperken. Het aantal volwassen dieren is in de afgelopen jaren gedaald van 71.403 (2018) naar 29.564 (2024). Omdat we het belangrijk vinden om net zoals de andere Europese landen de speenlingen ook mee te tellen geven we vanaf 2022 ook deze aantallen mee (n=7.284). Deze aanzienlijke daling sinds 2018 bereikten we door sterk in te zetten op verschillende aspecten van koloniebeheer (zie paragraaf Analyse onder Fok en Gedood in Voorraad). Voor een volledig beeld van de aantallen gedood in voorraad sinds 2018, zie bijlage.



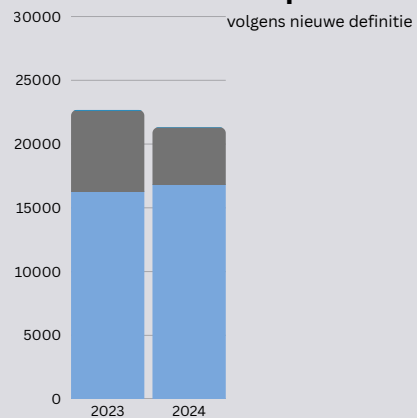
2. Het totale aantal dierproeven in het NKI in 2024 was 21.302. In de linker figuur hieronder, is de trend van de afgelopen jaren te zien. Door een wijziging in de definitie van een proefdier na 2022, gebaseerd op Europese richtsnoeren voor genetisch gewijzigde dieren (zie website [CCD-handreiking](#)), lijken de aantallen na 2023 te stijgen. Wanneer we de oude berekeningsmethode zouden hanteren, kwamen we uit op 15.153 dierproeven in 2023. Met de nieuwe, meer inclusieve definitie bedroeg het aantal dierproeven in 2023 23.090. (We hebben deze aantallen in 2024 volgens nieuwe criteria berekend. Als we dat ook doen voor de cijfers uit 2023 dan komen we uit op een totaal van 16.811 i.p.v 15.153). Als we in een vergelijking met de aantallen uit 2023 de nieuwe berekeningsmethode hanteren zien we dat we in 2024 minder dierproeven deden, namelijk 21.302 tegenover 23.090 in 2023.

In het NKI focussen we voornamelijk op basis- en translationeel onderzoek; de verhouding hiertussen schommelde de afgelopen jaren tussen resp. 35-50% en 25-35% en ligt in lijn met de percentages op landelijk niveau. In het NKI voeren we geen toegepast onderzoek en preklinisch onderzoek voor regulatorie redenen uit (zoals het testen van chemische stoffen). Sinds 2023 dragen de bijzondere (fok)lijnen rond 30% bij aan het totaal aantal dierproeven (32% in 2023 en 30% in 2024), waar dit slechts 1% was in 2022. Voor een volledig beeld van de aantallen dierproeven sinds 2018, zie bijlage.

NKI 2018-2023 dierproeven

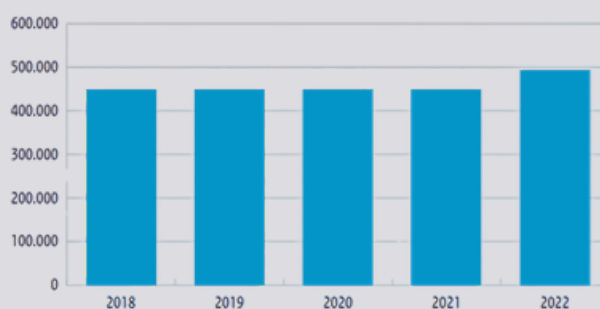


NKI 2023-2024 dierproeven



In de landelijke trend over het totaal aantal dierproeven, zien we een licht stijgende lijn, in tegenstelling met wat we zien in het NKI. (Bron: [Zo+doende+2022.pdf](#)). Bij het samenstellen van dit jaarverslag waren nog geen recentere landelijke cijfers bekend.

Totaal aantal dierproeven in de jaren 2018 tot en met 2022



De landelijke trend. Bron: Zo Doende 2022, NvWA

Herplaatsing

De grote meerderheid van de muizen die we bij het NKI houden zijn genetisch gewijzigde dieren. Deze mogen we op grond van wetgeving niet herplaatsen. Andere herplaatsingscriteria zijn onder meer dat de dieren niet te oud of te jong mogen zijn, dat de dieren gezond zijn, dat ze gesocialiseerd zijn, dat ze geen gedragsafwijkingen vertonen die niet verenigbaar zijn met uitplaatsing, en dat ze in groepen van minimaal 2 dieren herplaatst worden. Het NKI had in 2024 geen proefdieren die aan deze herplaatsingscriteria voldeden.

Successen en verbeterpunten

In 2024 besteden we op meerdere manieren aandacht aan de 3V's.



Cuppen/tunnellen

Onze proefdierfaciliteit investeert voortdurend in het optimaliseren van dierhandeling en -behandeling om daarmee hun welzijn te verhogen. Het oppakken van dieren door middel van cuppen of tunnellen is daar een voorbeeld van. We nemen momenteel concrete stappen om deze alternatieve hanteringsmethoden in de faciliteit te implementeren; in oktober 2024 kregen we een training via Ethisch Bedrijf. Daarna startten we een pilotfase op de fokafdeling, om te kijken hoe de theorie in de praktijk werkt en wat mogelijke uitdagingen zijn. De eerste resultaten zijn positief en de komende periode rollen we deze werkwijze verder uit binnen de faciliteit.

LifeLongLearning/LevenLangLeren

In de wetgeving staat dat personeel dat werkt met proefdieren bevoegd moet zijn. Onze medewerkers die met proefdieren werken, moeten niet alleen bevoegd zijn (zoals wettelijk vastgelegd), maar ook bekwaam. Deze bekwaamheid moeten we kunnen aantonen en ook onderhouden. Wij documenteren en onderhouden deze bekwaamheid via een trainingschema en -records op het NKI, waarbij we kennis en kunde waar mogelijk regelmatig vernieuwen en verbeteren. Het proefdierveld erkent het groeiend belang van kwaliteitsborging en stelt momenteel een adviesdocument op. In lijn hiermee ontwikkelen wij voor onze proefdierfaciliteit een registratiesysteem om alle nascholingen inzichtelijk te archiveren en desgewenst te raadplegen.

HIPs en HEPs

Binnen het proefdieronderzoek passen wij Humane Interventie Punten (HIPs) en Humane Eindpunten (HEPs) toe. De eindpunten vormen vooropgestelde criteria die aangeven wanneer we in een proef, vanuit humaan oogpunt, moeten ingrijpen om onnodig/extra lijden te voorkomen. De interventiepunten zorgen ervoor dat onderzoekers, waar mogelijk, weten hoe in te grijpen om het ongerief binnen de proef zoveel mogelijk te beperken. Momenteel werken we binnen de proefdierfaciliteit aan duidelijke scoringschema's per orgaansysteem, waarin we de HIPs en HEPs overzichtelijk beschrijven.

Echo-apparaat

We investeerden in een echo-apparaat voor intra-organ injecties. Dit is een verfijning ten opzichte van de operatie die anders nodig zou zijn om middelen of cellen in organen te injecteren.

Cryopreservatie

Als genoemd onder het kopje ‘fok’ hebben de beschikbaarheid van cryopreservatie en nieuwe technieken voor genetische manipulatie zoals elektroporatie, CRISPR/Cas9 en speed congenics gezorgd voor verfijning én vermindering van het aantal benodigde dieren. Naast het gebruik van elektroporatie in fok kunnen we deze techniek ook gebruiken om stoffen zoals chemotherapie in een cel van een levend organisme te brengen. Door de hoge efficiëntie van de techniek krijgen we betere resultaten waardoor er **minder dieren voor statistisch significante uitkomsten** nodig zijn.

Sentinels

We besteedden ook aandacht aan het verminderen van het ongerief van de sentinel-dieren. Om de gezondheidsstatus van onze populatie dieren te monitoren nemen we maximaal 2 keer per jaar monsters (o.a. bloed) af. In 2023 zijn we een pilot gestart waarbij we de inhoud van de kooien (bedding) op mogelijke ziektekiemen testten in plaats van de sentinel-dieren. Deze werkwijze zal uiteindelijk resulteren in minder ongerief voor de dieren omdat we ze minder vaak hoeven te testen. In 2025 implementeren we deze werkwijze.

Code of Practise

In 2024 publiceerde toenmalig faciliteitshoofd Els Hermans met NKI-collega's en in samenwerking met collega's van meerdere Europese collega's hun kennis en ervaring in een overzichtelijke richtlijn met handvatten voor iedereen die met proefdieren in kankeronderzoek werkt. Op basis van deze richtlijn volgt in 2025 een *Code of Practise* Oncologie genaamd *Verfijning tumormodellen*, voor het onderzoek in muizen en ratten. Deze verfijning leidt tot betere reproduceerbaarheid van data waardoor het uiteindelijk ook vermindering van dierproeven tot gevolg heeft.

Genotypering

Genotypering is een manier om de genetische opmaak van dieren te identificeren. We hebben daarvoor DNA van het organisme nodig. De genotypering vindt tegenwoordig plaats middels een kootknip en niet meer via staartbiopsies, bloedafnames of andere invasieve methoden. Genotypering middels een kootknip voor de leeftijd van 7 dagen geldt als verfijning omdat het minder ongerief geeft dan andere of latere methoden van genotypering. Doordat we op deze manier identificering en genotypering combineren hoeven we geen aparte handeling voor identificering te gebruiken. Daar we met een externe aanbieder voor de automatische genotypering samenwerken halen we een zeer hoge efficiëntie met een erg kleine foute marge waardoor we weinig herknip of andere invasieve ingreep moeten uitvoeren.

Al deze maatregelen dragen bij aan het gebruik van mindere dieren (zie daling afgelopen jaren) alsook een groot aantal dieren dat een 'lichte' ongerief score krijgt (zie bijlages).

Vloerrenovatie

Omdat we ook in de toekomst goede huisvesting willen kunnen bieden onderhouden we onze gebouwen en apparatuur door regelmatige controles, onderhoudscontracten en bieden we onze medewerkers **bijscholingscursussen** aan om ze op de hoogte te houden van de nieuwste inzichten over proefdieronderzoek en omgaan met proefdieren.

Onderdeel van de goede huisvesting is ook het onderhoud aan ons gebouw. In 2024 zijn alle vloeren van de afdelingen gerenoveerd en voorzien van volledig nieuwe gietvloeren.



Tijdens de Dag van de Duurzaamheid op 15 oktober 2024, ontving het Proefdierenhuis de **Duurzame Doener Trofee**. Deze eer mag het ontvangen vanwege het baanbrekende initiatief om al het afval te scheiden en circulair te verwerken, waaronder afgedankte kunststof kooien. Dit unieke project sorteert een significant effect: 37.500 kilo afval minder.



Transparantie in Actie: Bezoek Politeke Delegatie VVD

In oktober 2024 verwelkomden wij een delegatie van de VVD, bestaande uit Tweede Kamerleden, persoonlijke assistenten en beleidsmedewerkers, in aanloop naar het LVVN commissiedebat over dierproeven. Tijdens hun bezoek ontvingen zij een diepgaande presentatie en een rondleiding door onze faciliteit. De delegatie toonde zich na afloop uiterst tevreden over de verkregen inzichten. Deze kennis werd vervolgens succesvol ingebracht in het commissiedebat, onderstempelend onze inzet voor openheid en transparantie in onze missie. Dit bezoek versterkte de positieve dialoog tussen onze organisatie en de politieke gemeenschap.

Transparantie in Actie 2: NRC Bezoek

Ook in oktober 2024 openden wij onze deuren voor een delegatie van 6 wetenschappelijke redacteuren van kwaliteitskrant NRC. Na een presentatie en rondleiding waren zij diep onder de indruk van onze transparante aanpak. Deze ervaring inspireerde hen tot een significante mediabijdrage: in december 2024 publiceerden zij een zaterdagse special, geheel gewijd aan dierproeven, met als hoofdartikel een prominente feature over onze proefdierfaciliteit bij het NKI. Deze bijdrage markeert een belangrijke stap in het publiekelijk begrip en de erkenning van ons werk

We waren voor de vierde keer betrokken bij de Be Open About Animal Research Day (**#BOARD**) campagne. BOARD is een initiatief van EARA. Daarbij laten biomedische instituten wereldwijd 24 uur lang op social media zien dat ze belang hechten aan openheid over proefdieronderzoek. Dit jaar lieten wij onze onderzoekers en medewerkers op een post-it noteren wat het werken met dierproeven voor hen betekent. We plakten al deze mooie uitspraken op onze 'wall of thoughts' en berichtten er over op X. De presentatie staat op YouTube <https://www.youtube.com/watch?v=vqlqWqthCI4>.



Inspecties

In het najaar van 2024 vond er een audit van de Instantie voor Dierwelzijn (IvD) plaats en een inspectie van de dierfaciliteit van het NKI. De verantwoordelijke instantie hiervoor is de Nederlandse Voedsel en Warenautoriteit (NVWA). Het betrof een meerdaags bezoek waarbij uiteenlopende onderwerpen aan bod kwamen: van de opzet van de IvD, tot het bijwonen van een IvD vergadering, ons LLL systeem, de opzet van trainingsschema's en afdelingsbezoeken van alle verdiepingen waar we proefdieren huisvesten. Het bezoek was intensief, maar nuttig en vormde voor ons een goed reflectiemoment van alle interne procedures en protocollen. Het auditrapport en de inspectielijsten waren positief. De aangedragen aandachtspunten waren herkenbaar. Het zijn onderwerpen waar wij al de eerste stappen in gezet hadden om deze te verbeteren. Verder uitwerking van deze punten zullen we zo snel mogelijk oppakken.

Vooruitblik/toekomstperspectief

We willen verder inzetten op centralisatie door samenwerken met en aantrekken van externe projecten (industrie en academie) om zo expertise en kennis te delen. We zijn er van overtuigd dat dit ten goede komt van het welzijn van de dieren, de betrouwbaarheid en reproduceerbaarheid van onderzoeksdata en het efficiënt inzetten van middelen.

Naslagwerk en extra informatie

Informatie proefdierfaciliteit: <https://www.nki.nl/research/facilities-platforms/nki-laboratory-animal-center/>

Publicatie veelgestelde vragen op onze publiekswebsite: Proefdierenonderzoek <https://www.ncadierproevenbeleid.nl/dierproeven-en-3V-methoden/europese-regelgeving>

<https://www.nvwa.nl/onderwerpen/dierenwelzijn/dierproeven-voor-onderzoek>

<https://www.nvwa.nl/zoeken?trefwoord=zo%20doende>

Selectie van publicaties

Landman N, Hulsman D, Badhai J, Koppam J, Puppe J, Pandey GK, van Lohuizen M. Combination of EZH2 and ATM inhibition in BAP1-deficient mesothelioma. *Br J Cancer*. 2024 May;130(11):1855-1865.
<https://doi.org/10.1038/s41416-024-02661-3>

Badhai J, Landman N, Pandey GK, Song JY, Hulsman D, Krijgsman O, Chandrasekaran G, Berns A, van Lohuizen M. Combined Inhibition of EZH2 and FGFR is Synergistic in BAP1-deficient Malignant Mesothelioma. *Cancer Res Commun*. 2024 Jan 3;4(1):18-27.

Jansen RA, Mainardi S, Henrique Dias M, Bosma A, van Dijk E, Selig R, Albrecht W, Laufer SA, Zender L, Bernards R. Small molecule inhibition of MAP2K4 is synergistic with RAS inhibitors in KRAS mutant cancers. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2024;121:e2319492121

Dias MH, Friskes A, Fernandes Neto JM, van Gemert F, Mainardi S, Kuiken J, Jin H, Liefstink C, Mourragui SW, Papagianni C, Morris B, Dekker A, van Dijk E, Wilms LHS, da Silva MS, Jansen RA, De Conti G, Mulero Sanchez A, Malzer E, Raaijmakers J, van Tellingen O, Te Riele H, van Oudenaarden A, Kovach JS, Beijersbergen RL, Villanueva A, Medema R, Bernards R. Paradoxical activation of oncogenic signaling as a cancer treatment strategy. *Cancer Discovery*. 2024;14:1276-1301

Struys I, Song J-Y, Velázquez C, Boadum T, Posch M.J, van de Ven M, Lenaerts L, Amant F. Compound-dependent embryonic toxicity after in utero exposure to chemotherapy in a pregnant mouse model. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2024 Dec;112:104594.doi: 10.1016/j.etap.2024.104594.Epub 2024 Nov 28. PMID: 39613124.



X. T. Chen; M. Leisegang; I. Gavvovidis; S. M. Pollack; F. K. M. Lorenz; T. N. Schumacher; O. Daumke; T. Blankenstein. Generation of effective and specific human TCRs against tumor/testis antigen NY-ESO-1 in mice with humanized T cell recognition system. *Front Immunol.* 2024.

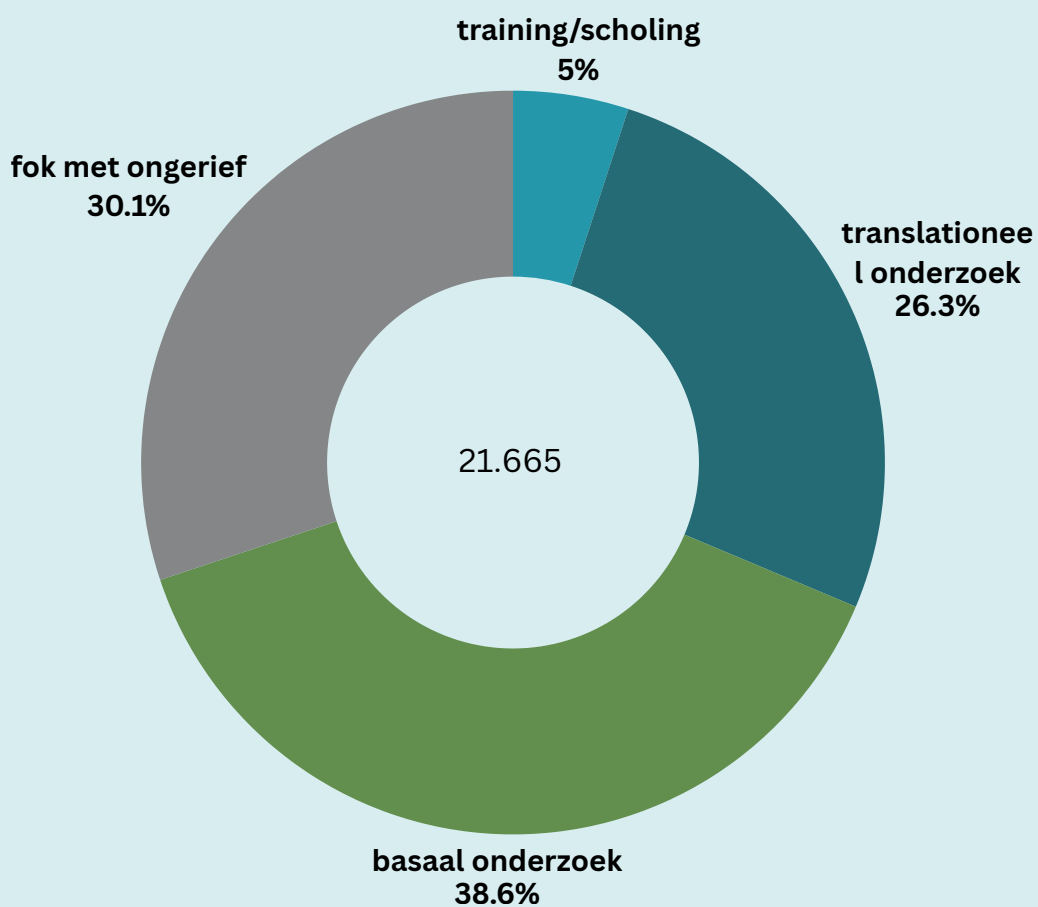
D. J. Kloosterman; M. Farber; M. Boon; J. Erbani; L. Akkari. Protocol for studying macrophage lipid crosstalk with murine tumor cells. *STAR Protoc.* 2024.

S. Stelloo; M. T. Alejo-Vinogradova; C. van Gelder; D. W. Zijlmans; M. J. van Oostrom; J. M. Valverde; L. A. Lamers; T. Rus; P. Sobrevals Alcaraz; T. Schäfers; C. Furlan; P. Jansen; M. P. A. Baltissen; K. F. Sonnen; B. Burgering; M. Altelaar; H. R. Vos; M. Vermeulen. Deciphering lineage specification during early embryogenesis in mouse gastruloids using multilayered proteomics. *Cell Stem Cell.* 2024.

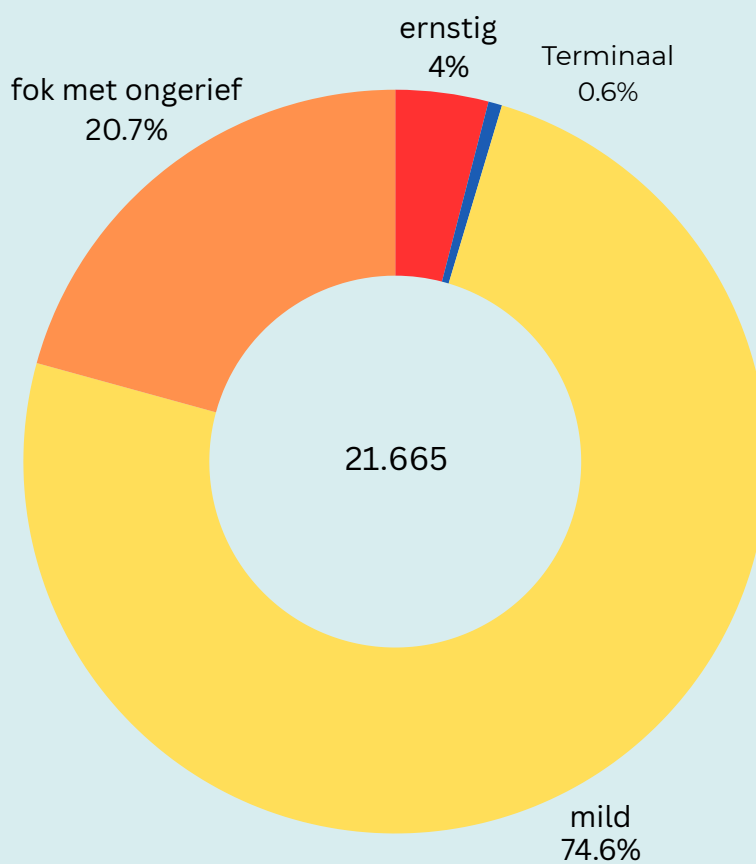


Bijlages

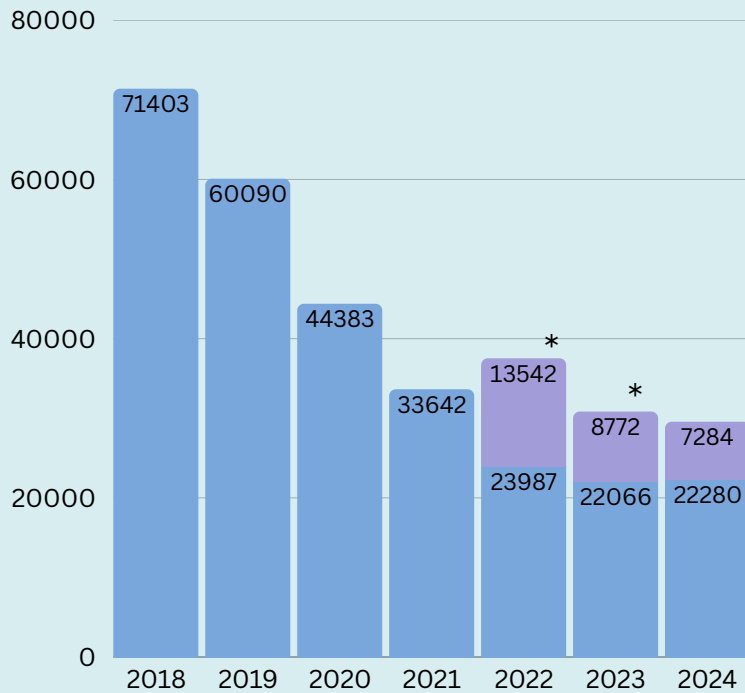
dierproeven per procedure 2024



Ongerief 2024

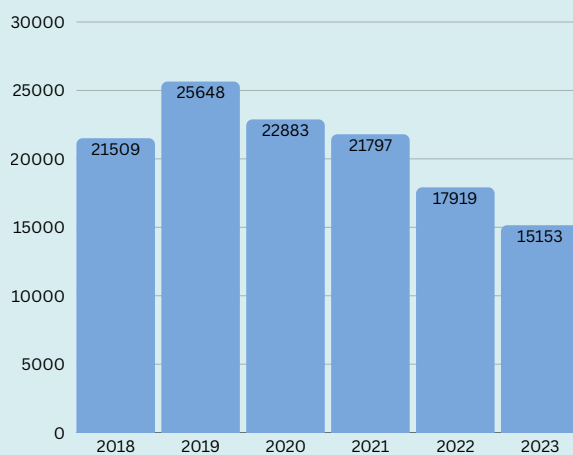


NKI 2018-2024 gedood in voorraad

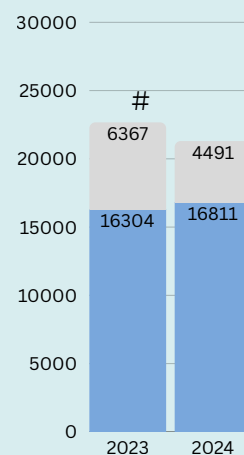


• We blijven alert op onze cijfers. Hernieuwde door ons ingestelde criteria over de cijfers van 2022 en 2023 zorgen hier voor bijgestelde aantallen

NKI 2018-2023 dierproeven



NKI 2023-2024 dierproeven



We blijven alert op onze cijfers. Hernieuwde criteria en wetgeving vanuit de NVWA over de cijfers van 2023 zorgen hier voor iets bijgestelde aantallen