



Format

Niet-technische samenvatting 201545

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Opwekken van een antigeen-specifieke immuunrespons in lama's om specifieke afweerstoffen te isoleren tegen antigenen.
- 1.2 Looptijd van het project | 1 april 2015 tot en met 1 april 2020
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Lama's, antilichaam, antigeen, bloedmonster, vaccinatie

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- Hoger onderwijs of opleiding
- Forensisch onderzoek
- Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*

3 Projectbeschrijving

- 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)
- De immunisatie (vaccinatie) van lama's is nodig om een immuunrespons (vorming van antilichamen) op te wekken tegen het antigeen (eiwit van een ziekteverwekker) waarmee wordt gevaccineerd. Antilichamen zijn afweerstoffen die specifiek ziekteverwekkers herkennen en opruimen. Lama's produceren naast gewone antilichamen ook zgn. "zware keten antilichamen". Dit is een uniek soort antilichamen dat - sommige haaien uitgezonderd - alleen te vinden is in kameelachtigen, waartoe de lama's behoren. Het relevante deel van het zware-keten antilichaam wordt nanobody genoemd. De nanobodies die uit het lama-bloed kunnen worden geïsoleerd kunnen vervolgens in grote hoeveelheden in microorganismen worden geproduceerd. Deze nanobodies zijn bruikbaar voor verschillende toepassingen, bijvoorbeeld de diagnostiek (methode om een ziekte vast te stellen) van ziekten bij mens en dier.
- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Nanobodies® hebben dankzij hun bijzondere vorm en kleine afmetingen voordelen voor sommige toepassingen. Een belangrijke toepassing voor de nieuwe nanobodies is diagnostiek van ziekten bij mens en dier. Bij zulke diagnostiek worden nanobodies gebruikt in laboratoriumtesten voor de opsporing van ziekteverwekkers. Een andere belangrijke toepassing is het gebruik van nanobodies als medicijn bij mens en dier om te beschermen tegen ziekten. Nanobodies kunnen ook worden gebruikt voor de het zuiver maken van medicijnen van biologische oorsprong die voor mensen zijn bedoeld, waardoor deze medicijnen effectiever en veiliger worden. Samenvattend leveren de nieuw te ontdekken nanobodies een bijdrage aan de gezondheid van mens en dier.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- De diersoort is de gewone lama (*Lama glama*). Er zullen naar schatting gemiddeld vier lama's per jaar worden geïmmuniseerd. Bij een looptijd van dit project van 5 jaar zijn dat 20 lama's.
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- De lama's worden eerst geïnjecteerd met het antigeen van interesse om een immuunrespons op te wekken. Dit is vergelijkbaar met een griep prik bij de mens. Aan het antigeen wordt een stof (adjuvant) toegevoegd om de immuunrespons te versterken. Afhankelijk van het type antigeen/adjuvant kunnen de dieren de eerste dagen na injectie een reactie op de toegediende stoffen vertonen, waaronder spierstijfheid, jeuk, koorts en verminderde eetlust. Na de vaccinatie wordt op een aantal tijdstippen een beperkte hoeveelheid bloed worden afgenomen bij de lama's om hieruit de nanobodies te isoleren. Deze bloedafname zal niet tot bloedarmoede leiden en is kleiner dan een menselijke bloeddonatie (0,5 liter). De dieren kunnen stress ondervinden ten gevolge van een aantal handelingen (vasthouden, injectie, bloedafname). Om deze stress zoveel mogelijk te beperken worden de lama's eerst mak gemaakt, door ze te laten wennen aan de dierverzorgers, voordat ze worden behandeld.
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
- De methoden die worden gebruikt om immuunresponsen tegen het antigeen van interesse op te wekken zijn bepalend voor de verwachte ernst van de dierproef. De gebruikte antigenen zijn meestal niet schadelijk maar de stof die wordt toegevoegd om de immuunrespons te versterken, adjuvant genaamd, meestal wel. Het gebruikte type adjuvant, volume aan adjuvant en aantal keren dat dit wordt gebruikt is het meest bepalend voor de mate van ongerief voor de lama. Ten gevolge van de proef ondervinden de dieren hoogstens matig ongerief.
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?
- De dieren worden na afloop van een of meerdere immunisaties gedood. Soms is dit nodig omdat de lama's niet terug het milieu in mogen vanwege het gebruik van genetisch gemodificeerde organismen voor immunisatie. Maar ook is het nodig om

te voorkomen dat de stoffen die zijn geïnjecteerd in de lama in de menselijke voedselketen terecht komen.

4 Drie V's

4.1 Vervanging

Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdier vrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

Lama's zijn nodig om specifieke nanobodies aan te maken door immunisatie. Zo'n tien tot vijftien jaar geleden waren er veel initiatieven om nanobodies helemaal in het laboratorium te maken. Hiertoe zijn zoveel mogelijk nanobodies uit verschillende niet-gevaccineerde (naïve) lama's geïsoleerd en verder genetisch gemodificeerd om ze te kunnen laten binden aan zoveel mogelijk verschillende antigenen. Op deze manier kunnen dan nanobodies geïsoleerd worden tegen in principe ieder antigeen zonder vooraf lama's te hoeven vaccineren. Deze werkwijze geeft echter minder goede nanobodies dan wanneer vooraf lama's worden geïmmuniseerd met het antigeen van interesse. Gebruik van deze nanobodies geeft dan minder gevoelige diagnostische testen of medicijnen die minder effectief zijn of meer bijwerkingen hebben.

4.2 Vermindering

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

Er worden per antigeen of set van antigenen steeds 2 lama's gebruikt. Maar omdat de immunerespons van het ene dier erg verschilt van het andere dier worden twee lama's gevaccineerd met hetzelfde antigeen. De lama's worden met een mengsel van zoveel mogelijk antigenen tegelijk, soms wel tien, geïmmuniseerd om het proefdiergebruik te beperken. Uit één lama kunnen dan vele verschillende nanobodies voor verschillende doelen worden geïsoleerd. Om het proefdiergebruik verder te beperken kunnen lama's na een rustperiode van een half jaar nogmaals gebruikt worden voor een nieuwe immunisatieronde met nieuwe antigenen. Deze lama's ondergaan maximaal vier immunisatieronden, waarbij iedere immunisatieronde bestaat uit drie vaccinaties met hetzelfde mengsel antigenen.

4.3 Verfijning

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersmodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

Alleen een bepaald soort haaien, kamelen, dromedarissen en lama's maken de bijzondere zware-keten antilichamen. Nanobodies kunnen alleen uit de kameelachtigen worden geïsoleerd. De lama is hiervan het meest makkelijk te houden en hanteren. Ook is de genetische informatie die nodig is om nanobodies te isoleren voor lama's goed beschreven. De lama's worden bij voorkeur gehuisvest in een weide waar ze kunnen grazen. Ook is er regelmatig contact met de verzorgers om ze mak te maken waardoor ze minder stress ondervinden bij handelingen voor een immunisatie of bloedafname.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

De dieren worden per experiment maximaal drie keer geïmmuniseerd met hetzelfde mengsel antigenen, om de schadelijke effecten van het adjuvant te beperken. Bij de laatste immunisatie wordt een adjuvant gebruikt dat minder vervelende bijwerkingen geeft. Dit adjuvant is wel wat minder effectief en wordt daarom alleen bij de laatste vaccinatie gebruikt. Soms worden lama's in een gesloten stal gehuisvest vanwege de veiligheid voor het milieu, bijvoorbeeld bij immunisatie met genetisch gemodificeerde vaccins. In het overgrote deel van de gevallen worden de dieren echter in een groep in een weide gehuisvest met zelfstandige toegang tot een overdekte stal. De lama's worden per twee of meer gezamenlijk gehuisvest om rekening te houden met de sociale behoeften. Er worden vrouwelijke lama's gebruikt omdat die gemakkelijker hanteerbaar zijn en daardoor minder snel stress ontwikkelen als gevolg van de behandeling.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

16 april 2015

Beoordeling achteraf

Geen

Opmerking: Looptijd is afwijkend aan wat er in deze NTS staat. Conform besluit is de looptijd van 13 april 2015 tot en met 01 april 2020