



Niet-technische samenvatting 20172244

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Productie van humaan C1-esterase remmer in de melk van transgene konijnen |
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Konijn, Ruconest, C1-esteraseremmer |

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
- 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

3 Projectbeschrijving

- 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)
- | Doelstelling van dit project is de productie van humaan C1-esterase remmer, het werkzame bestanddeel van Ruconest®. Humaan C1-esterase remmer worden geïsoleerd uit de melk van transgene konijnen. Bij deze dieren is het gen, dat verantwoordelijk is voor de aanmaak van C1-esterase remmer, aan hun erfelijk materiaal toegevoegd. |

<p>3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p>	<p>Erfelijk Angioedeem (Hereditary Angio Edema, afgekort HAE) is een erfelijke aandoening. De frequentie van HAE wordt geschat op 1:10.000 tot 1:50.000. In Nederland lijden ongeveer 1000 mensen aan HAE.</p> <p>De ziekte kenmerkt zich door een tekort van het eiwit C1-esterase remmer, waardoor aanvalsgewijs onderhuidse zwellingen en zwelling van slijmvliezen kunnen optreden. De zwellingen kunnen zeer pijnlijk (bijv. zwellingen in het maag-darmkanaal) en zelfs levensbedreigend zijn (zwellingen in het keelgebied). Behandeling met humaan C1-esterase remmer is de eerste keus bij het optreden van deze zwellingen. Humaan C1-esterase remmer (het werkzame bestanddeel van Ruconest®) wordt geïsoleerd uit de melk van transgene konijnen. Ruconest® is toegelaten in de Europese landen en de Verenigde Staten van Amerika.</p>
<p>3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p>	<p>Er wordt gebruik gemaakt van maximum 1500 konijnen over 5 jaar.</p>
<p>3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p>	<p>Vrouwelijke transgene konijnen worden gedekt door rammen. Het is namelijk voor de melkproductie noodzakelijk dat de voedsters pups werpen. Na de bevalling worden de dieren dagelijks gemolken op een speciaal ontwikkelde melkstellage. Om de melkproductie te ondersteunen wordt oxytocine toegediend. Verder worden de pups rond het melken gescheiden van de voedsters (moeder). Dit wordt door de pups goed getolereerd; ook in de natuur worden pups slechts 1-2 keer per 24 uur gezoogd.</p>
<p>3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?</p>	<p>De dieren ondervinden maximaal matig ongerief.</p>
<p>3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?</p>	<p>Vrouwelijke dieren worden meerder keren per jaar gemolken. Gemiddeld worden zij gedurende 2 jaar ingezet. Na afloop worden zij geëuthanaseerd. Ook de pups worden op humane wijze geëuthanaseerd.</p>

4 Drie V's

<p>4.1 Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.</p>	<p>Humaan C1-esterase remmer kan geïsoleerd worden uit bloed van donoren. De opbrengst daarvan is echter laag en de beschikbaarheid is daardoor beperkt. Daarnaast bestaat het risico op besmetting met virussen (HIV, hepatitis) en prionen.</p> <p>Het gebruik van celkweken is helaas niet mogelijk. Voor een optimaal farmacokinetiek van C1-esterase remmer is glycosilering van groot belang. In tegenstelling tot celkweeksystemen leveren konijnen, voor dit eiwit, een glycosileringspatroon dat vergelijkbaar is dan dat van de mens.</p>
<p>4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal</p>	<p>De benodigde hoeveelheid dieren wordt zo zorgvuldig mogelijk afgestemd op de behoefte.</p>

dieren wordt gebruikt.

4.3 **Verfijning**

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

De keuze voor het konijn is gebaseerd op de aanzienlijke melkgift en de hoge concentraties van het eiwit C1-esterase remmer in de melk (hoger dan bij bijv. runderen). Verder kunnen de dieren onder schone condities worden gehuisvest, hetgeen een vereiste is voor de productie van geneesmiddelen.]

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

De konijnen worden dagelijks geobserveerd, gecontroleerd voor melken en 1 keer per week aan een uitgebreide gezondheidscontrole onderworpen. Een dierenarts is aanwezig en kan te allen tijde geconsulteerd worden. Om stress tijdens het melken te verminderen worden de dieren getraind en wordt gebruik gemaakt van een speciaal ontwikkelde melkstelling. Productie van melk vindt plaats onder GMP (Good Manufacturing Procedures); er zijn strikte bedrijfsprocedures en personeel wordt continue bijgeschoold.]

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

23 november 2017]

Beoordeling achteraf

Nee]

Andere opmerkingen

Nee]