



Niet-technische samenvatting 20192325-3

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Het produceren van muizen met een menselijk afweersysteem
1.2 Looptijd van het project	Start 01-01-2018; Eind 31-12-2022
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Humaan; Immuunsysteem; HIS-muizen; HIV-model; Geneesmiddelen

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
	<input type="checkbox"/> 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)	<p>Onderzoekers hebben grote behoefte om de werking van medicijnen te bestuderen in een menselijke omgeving. Er bestaat derhalve een vraag naar proefdieren waarvan het afweersysteem zoveel mogelijk lijkt op dat van de mens. Dit project wil muizen fokken met een Humaan Immun System (HIS) zodat de interactie tussen medicijnen en ziekteveroorzakers, zoals virussen, kunnen worden bestudeerd in een 'menselijke omgeving'. Deze 'menselijke omgeving' kan gecreëerd worden door muizen die zelf geen functionerend immuunsysteem hebben, in te spuiten met menselijke bloedstamcellen. Uit deze cellen ontstaan allerlei soorten afweercellen, zoals T en B cellen en andere immuun-cellen, met als resultaat dat er een muis is ontstaan met een menselijk immuunsysteem.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>De HIS-muis is het enige model waarin de interactie tussen HIV (Human Immunodeficiency Virus), het humane immuunsysteem en geneesmiddelen in een levend organisme bestudeerd kan worden.</p> <p>De HIS-muizen worden gemaakt voor onderzoekers, ook voor andere wetenschappelijke instituten voor hun eigen onderzoek. De HIS-muizen worden 'custom-made' gemaakt, volgens de eisen en verlangens van de onderzoeker.</p>
3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	<p>Dit project produceert muizen voor andere onderzoekers met hun eigen vergunning. De 'opbrengsten' worden pas duidelijk na afloop van de projecten waarvoor de HIS-muizen zijn gebruikt. Parallel onderzoeken we hoe we betere HIS-muizen kunnen maken zodat de muizen beter geschikt zijn voor de experimenten van de afnemers. Een verbetering kan worden bestudeerd uit een vergelijking van de resultaten van vergelijkende studies tussen de standaard HIS-muizen en de mogelijk verbeterde stammen..</p> <p>Ons onderzoek beperkt zich tot het gebruiken van andere immuundeficiënte muizenstammen met een verstoorde afweer, andere tijdstippen van het inspuiten van stamcellen en het wel of niet tegelijkertijd transplanteren van andere cellen of weefsels.</p>
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	<p>Wij verwachten in 5 jaar 12.000 muizen te leveren en nodig te hebben voor vergelijkend onderzoek betreffende verbetering.</p>
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	<p>In de routineproductie worden de muizen ingespoten met voorlopercellen binnen vijf dagen na de geboorte of op een later tijdstip (afhankelijk van de wensen van de onderzoekers die de HIS-muizen besteld hebben). Dit leidt tot gering ongerief.</p> <p>Indien gewenst door de onderzoekers die de HIS-muizen besteld hebben, kan er orgaanweefsel vlak onder de huid of onder de nierkapsel worden getransplanteerd onder narcose bij muizen die ouder zijn dan zes weken. Indien nodig wordt pijnbestrijding toegepast gedurende minder dan één week. Dit leidt tot matig ongerief.</p> <p>Bloedafname doen we via wangprik of staartprik. Meestal is dit één keer nodig ongeveer acht weken voor de levering aan de klant. Op verzoek van de toekomstige onderzoekers kan er meerdere keren bloed worden afgenomen. Dit doen we nooit vaker dan één keer in de twee weken. Dit leidt tot gering ongerief.</p> <p>Ongeveer 5% van de muizen ontwikkelt hartfalen door de bestraling en sterft zonder voorafgaande zichtbare symptomen een plotselinge dood een aantal weken na de bestraling.</p>
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	<p>Matig ongerief: 40-95 procent van de muizen. <u>Ernstig ongerief: 5 procent van de muizen</u></p>
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	<p>De meeste muizen worden levend geleverd aan de opdrachtgevers. HIS-muizen die een te laag percentage menselijke cellen in het bloed hebben worden gedood.</p>

4 Drie V's

4.1 Vervanging	<p>De HIS-muis is het enige proefdier waarin proeven kunnen worden uitgevoerd in een humane en <i>in vivo</i> omgeving. Chimpansees zijn een</p>
-----------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

alternatief, echter onderzoeken in deze diersoort zijn niet mogelijk op ethische gronden. *In vitro* kunnen de proeven niet worden uitgevoerd omdat het menselijke afweersysteem zich niet *in vitro* kan ontwikkelen en in leven kan worden gehouden. Er is dus geen proefdiervrij alternatief.

4.2 Vermindering

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

HIS-muizen kunnen alleen geleverd worden aan onderzoekers met een eigen Projectvergunning Proefdieren, waarin het aantal te gebruiken dieren is vastgelegd.

De protocollen zijn zodanig geoptimaliseerd dat het immuunsysteem zo goed mogelijk uitgroeit in de muis waardoor de meeste HIS-muizen geschikt zijn voor onderzoek.

De vergelijkende studies, waarin de standaard HIS muizen vergeleken worden met mogelijk verbeterde HIS muizen, worden slechts beperkt uitgevoerd, op jaarbasis zijn daarvoor minder dan tweehonderd dieren nodig. Dit aantal is nodig om een statistische analyse uit te voeren.

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.

We kiezen voor de muis omdat het alleen in dit dier is gelukt om gedurende lange tijd (ongeveer één jaar) een goed werkend menselijk afweersysteem te krijgen.

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

Deze instelling is gespecialiseerd in de productie van HIS-muizen en het experimenteel dierwerk wordt uitgevoerd in een goed geoutilleerde omgeving en door een gekwalificeerd team voor de biotechnische handeling.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

27 november 2019

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Deze NTS betreft een wijziging wat betreft de ongeriefsclassificatie van 100% matig naar 95% matig en 5% ernstig

