



Niet-technische samenvatting 20197924

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Het pre-klinisch testen in makaken van nieuwe geneesmiddelen voor het vermeerderen en activeren van immuun-cellen die een schadelijke afweerreactie kunnen onderdrukken
1.2 Looptijd van het project	1 mei 2019 tot en met 30 april 2022
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Afweersysteem, makaken, antilichamen

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)	Ons afweersysteem zorgt ervoor dat ziekteverwekkers tijdig door het lichaam worden herkend en worden opgeruimd. Een belangrijke eigenschap van het afweersysteem is dat het onderscheid kan maken tussen lichaamseigen en lichaamsvreemde moleculen, zodat alleen een afweerreactie plaatsvindt tegen ziekteverwekkers maar niet tegen lichaamseigen moleculen. Soms treedt echter toch een reactie op tegen lichaamseigen moleculen, hetgeen kan leiden tot auto-immuunziektes, zoals bijvoorbeeld multiple sclerose (MS), reumatoïde
---	--

arthritis (RA) en type I diabetes (T1D). Ook kunnen lichaamsvreemde weefsels worden afgestoten, hetgeen een groot probleem is bij orgaantransplantatie.

Bij de behandeling van auto-immuun ziektes en na orgaantransplantatie wordt de afweerreactie onderdrukt met behulp van medicijnen. Veel van de huidige medicijnen hebben echter diverse bijwerkingen en zijn niet erg specifiek. Het afweersysteem bevat echter ook immuun-cellen die juist een remmend effect hebben op de afweerreactie. In deze projectaanvraag wordt geprobeerd om deze cellen specifiek te vermeerderen en te activeren. Hiermee wordt getracht een breed toepasbare therapie te verkrijgen voor behandeling van diverse auto-immuunziektes en om na orgaantransplantatie afstoting te voorkomen.

Een risico van deze nieuwe middelen is dat ook ongewild andere afweercellen sterk gestimuleerd zouden kunnen worden. Hierdoor kan een grote hoeveelheid ontstekingsgerichte stoffen vrijkomen, waardoor orgaanschade en shock zou kunnen optreden. Er zal daarom nauwkeurig worden gelet op mogelijke bijwerkingen.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

In dit project zal worden bepaald in hoeverre de te testen geneesmiddelen de gewenste vermeerdering en activering van afweer onderdrukkende immuuncellen bewerkstelligen en wordt inzicht verkregen in mogelijke bijwerkingen, zoals ongewenst vrijkomen van ontstekingsgerichte stoffen.

De bijdrage aan het maatschappelijk belang is dat op deze manier een therapie beschikbaar zou kunnen komen die kan worden ingezet bij de behandeling van auto-immuunziektes en transplantatie. Betere behandeling kan leiden tot besparing in de ziektekosten en verbetering van de kwaliteit van leven. De resultaten van deze studies zullen worden gepubliceerd in internationale wetenschappelijke tijdschriften.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

In drie jaar tijd maximaal 30 makaken.

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

De dieren zullen stress ondervinden ten gevolge van biotechnische handelingen en ongerief ten gevolge van de frequente bloedafnames. Eventuele bijwerkingen zullen worden behandeld.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

Matig

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Een deel van de dieren zal mogelijk aan het einde van de studie op humane wijze gedood worden om onderzoek aan de organen te kunnen doen.

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.

Nieuwe therapieën gericht op het vermeerderen en versterken van regulatoire immuun-cellen zijn eerst gekarakteriseerd met *in vitro* technieken. Om echter de complexe interactie van deze therapieën met alle verschillende immuuncellen goed te kunnen bestuderen is een intact immuunsysteem in een dier noodzakelijk.

4.2 **Vermindering**

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

Op basis van de informatie verkregen uit het voorafgaande *in vitro* onderzoek en onderzoek in knaagdieren kan een goede inschatting gemaakt worden van de spreiding van de data en de te gebruiken dosis. Hierdoor zal het aantal dieren per testgroep tot een minimum beperkt worden, en zullen hooguit 2-3 verschillende doses getest moeten gaan worden.

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 werking van de nieuwe therapieën is vooraf getest in knaagdieren. Dit is echter vaak alleen mogelijk door gebruik te maken van aan het knaagdier aangepaste moleculen. Hiermee, worden belangrijke inzichten verkregen over de *in vivo* werking en mogelijke risico's van deze therapieën. Echter, voor toepassing in de mens zijn specifiek daarop aangepaste therapeutische moleculen nodig, die niet in knaagdieren getest kunnen worden omdat ze niet of anders binden aan de beoogde doelmoleculen en ook anders kunnen reageren op andere lichaamscomponenten. Alleen niet-humane primaten zijn geschikt om werking en bijwerking van deze moleculen afdoende te testen, voorafgaand aan toepassing in de mens. Zowel resus als Java-ape zijn veel gebruikte en geschikte diersoorten voor deze studies, vanwege de grote overeenkomsten met de mens wat betreft het afweersysteem en de mogelijkheid om de afweerreacties in detail te bestuderen.

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

De dieren zijn sociaal gehuisvest en aan mensen gewend. Ze zijn getraind om zo veel mogelijk mee te werken aan eenvoudige biotechnische handelingen. Dieren worden verdoofd voor meer complexe biotechnische handelingen en krijgen pijnstilling waar nodig. Het aantal bloedafnames en de hoeveelheid afgenomen bloed wordt tot een minimum beperkt. Pijnstilling wordt toegepast bij afwijkingen op de plek van injectie en in alle andere gevallen waar nodig. De mogelijk nadelige effecten van vergelijkbare (immuun) therapieën zijn goed bekend en tijdens het experiment wordt hier nauwkeurig naar gekeken met behulp van een digitale klinische scorelijst en door het regelmatig meten van bloedwaarden die verhoogd raken bij weefselschade. Indien, tekenen van orgaanschade of het ontstaan van shock optreden dan zal het dier meteen worden gedood om verder ongerief te voorkomen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

26 juli 2019

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee