



Niet-technische samenvatting 202010806

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Het opwekken van antistoffen in muizen die gebruikt kunnen worden voor de diagnose en behandeling van ziektes bij mensen
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Antistoffen, transgene muizen, immunisatie, tolerantie

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" 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)	<ol style="list-style-type: none">1. Het doel van het project is om menselijke antistoffen op te wekken in transgene muizen tegen menselijke eiwitten en virus en bacterie eiwitten. Dierlijke antistoffen worden al lang gebruikt voor de behandeling van ernstige ziektes en infecties bij mensen. Helaas veroorzaken antistoffen van dierlijke oorsprong vaak acute en levensbedreigende afweerreacties. Gedeeltelijke menselijke antistoffen veroorzaken veel minder afweerreacties. Dit projectvoorstel beschrijft verschillende manieren van immunisatie. Het
---	---

	doel is het verkrijgen van volledig menselijke antistoffen met een therapeutische en/of diagnostische waarde voor elk medisch relevant doelwit. Deze menselijke antistoffen kunnen gebruikt worden in strijd tegen diverse ziektes zoals bijvoorbeeld kanker, infecties (zoals Covid-19) en auto-immuunziektes en zijn van groot maatschappelijk en medisch belang. De door de transgene muis ontwikkelde humane antistoffen, of delen hiervan, kunnen na immunisatie in het laboratorium op grote schaal worden geproduceerd.
3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Het project is opgezet om transgene muizen modellen te gebruiken voor de productie van menselijke antistoffen tegen medisch relevante doelwitten. We hebben al enkele, wetenschappelijk erg interessante menselijke antistoffen geproduceerd in deze muizen modellen die van groot belang kunnen zijn voor de samenleving (door levens te redden en een indirect positief effect op de economie). Bijvoorbeeld anti-CTLA-4, een antistof gebruikt voor de behandeling van kanker (in klinische proeffase II) en kort geleden anti SARS-CoV-2, een menselijke antistof dat bindt aan het virus dat Covid-19 veroorzaakt.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Muizen – 2200
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Naar verwachting en volgens ervaring zullen de muizen geen last hebben van de verschillende immunisatiemethoden. De meeste voorgestelde immunisatie methoden zijn standaard en worden wereldwijd gebruikt. Deze methoden worden ook gebruikt voor het vaccineren van mensen. De handelingen met de dieren zijn wel van invloed op het welzijn. Het toedienen van narcose middelen en het bijkomen uit narcose kunnen leiden tot stressreacties. Immunisaties kunnen stress, allergie en/of ontstekingsreacties op de plek van injectie veroorzaken. Herhaalde afname van geringe hoeveelheden bloed kan ook leiden tot stress.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	licht/matig
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Geïmmuniseerde muizen zullen worden gedood en weefsels die nodig zijn voor het produceren van de antistoffen zullen worden geïsoleerd.

4 Drie V's

<p>4.1 Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdierlijke alternatieven niet gebruikt kunnen worden.</p>	<p>Voor het ontwikkelen van humane antistoffen is het gebruik van genetisch gemodificeerde muizen noodzakelijk. Het ontwikkelen en selecteren van hoogwaardige antistoffen is nog niet mogelijk in een reageerbuis. Voor op grote schaal productie van de verkregen humane antistoffen worden kweeksystemen in het laboratorium gebruikt.</p> <p>Het enige alternatief voor het produceren van volledig menselijk antilichaam is isolatie uit het menselijke bloed. Dit is mogelijk voor sommige infectieziekten, maar niet mogelijk of niet effectief voor andere doelen.</p>
<p>4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.</p>	<p>Voor immunisatie worden zowel mannelijke en vrouwelijke muizen gebruikt, zodat de kolonie klein gehouden kan worden. Daarnaast wordt het minimale aantal muizen gebruikt om voldoende materiaal te verkrijgen om vervolgens zonder dieren verder te produceren.</p>
<p>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.</p>	<p>Het immuunsysteem van de muis kan, na genetische modificatie, menselijke antistoffen produceren. Tegelijkertijd zijn de verschillen tussen eiwitten van muizen en mensen nog steeds groot genoeg om een immuunreactie tegen menselijk eiwit te veroorzaken. Afgezien van virus eiwitten zijn de meeste medisch relevante doelen menselijke eiwitten.</p>
<p>Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.</p>	<p>De dierproeven worden uitgevoerd door deskundig personeel. Waar mogelijk worden handelingen binnen deze dierproeven uitgevoerd onder narcose.</p> <p>Door het toepassen van de aanbevelingen uit de Code of Practice Welzijnsbewaking Immunisatie zorgen we voor een optimale borging van het dierenwelzijn binnen de mogelijkheden van het onderzoek.</p>

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	13 november 2020
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee

