



## Niet-technische samenvatting 202011004

## 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	De ontwikkeling van nieuwe genetisch aangepaste muismodellen voor het maken en testen van menselijke antistoffen.
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	DNA-modificatie, muismodel, inductie, antistoffen

## 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)	<p>We hebben genetisch gemodificeerde muizen ontwikkeld die menselijke antistoffen kunnen maken wanneer ze ingespoten worden met een lichaamsvreemde stof (antigen). Menselijke antistoffen kunnen gebruikt worden in strijd tegen diverse ziektes bij mensen. We hebben bijvoorbeeld al menselijke antistoffen verkregen tegen virussen en kanker.</p> <p>We proberen onze muizenmodellen steeds verder te verbeteren zodat tegen meer antigenen betere antistoffen gemaakt kunnen worden. Als bijvoorbeeld het antigen te veel lijkt op een eiwit van de muis zelf dan zal de muis geen antistof maken tegen het antigen. Dit kan worden voorkomen door het DNA</p>
---	---

van de muis aan te passen zodat het eiwit niet meer gemaakt wordt. In sommige andere gevallen is het maken van een antigeen in een reageerbuis niet mogelijk. Om toch menselijke antistoffen tegen deze antigenen te verkrijgen willen we het DNA van de muis aanpassen zodat deze het antigeen op een bepaald moment zelf gaat maken. Doordat de muis dit antigeen nog nooit 'gezien' heeft zal het menselijke antistoffen gaan maken. Voor meerdere (ingewikkelde) aanpassingen van het DNA willen we stamcellen isoleren uit onze muismodellen. Voor het kweken zijn andere cellen nodig, die uit vroege muis embryo's worden geïsoleerd. De DNA-aanpassingen kunnen we dan doen in celweek. Stamcellen met de juiste DNA-veranderingen worden gebruikt voor het maken van nieuwe muizenmodellen. Stamcellen kunnen ook worden ingevroren voor toekomstig gebruik. Voor het testen van de menselijke antistoffen gemaakt door muizen voor therapie bij de mens moeten ze uitvoerig worden getest in preklinisch onderzoek. Als hiervoor geen muismodel bestaat, dat de ziekte nabootst, zal het moeten worden gemaakt.

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

We willen voor medisch relevant antigenen menselijke antistoffen met therapeutische en/of diagnostische waarden produceren. Dit willen we bereiken door de bestaande muizenlijnen aan te passen, afhankelijk van het antigeen.

Voor het preklinisch testen van humane antistoffen willen we GM muizen maken. Deze veranderingen, waardoor ziektes worden nabootst, zullen resulteren in modellen voor onderzoek naar potentiële therapieën.

Onze muizenmodellen hebben al enkele, wetenschappelijk erg interessante humane antistoffen geproduceerd, die van groot belang kunnen zijn voor de samenleving.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Mus musculus (muis), maximaal 7850

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

Een gedeelte van de muizen ondervindt matig ongerief door hormooninjecties, nodig voor het verkrijgen van genoeg eicellen voor de procedure. Een ander gedeelte van de muizen ondervindt matig ongerief door een chirurgische ingreep (terugplaatsen van de eicellen of embryo's in surrogaat moeders). Hierbij worden de dieren onder narcose worden gebracht. Voor na de operatie krijgen de dieren pijnstilling.

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

20% van de muizen heeft maximaal matig ongerief door hormooninjecties of een chirurgische ingreep. 80% van de muizen heeft maximaal licht ongerief omdat ze worden gedood voor de isolatie van vroege embryo's, ESCs of embryonale fibroblasten (MEFs) of omdat ze een teenkootknip krijgen.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De muizen met de beoogde genetische wijziging worden gekruist voor het genereren van het nieuwe GM-muizenmodel. De muizen zonder genetische wijziging en/of die niet geschikt zijn voor het onderzoek worden gedood. De

muizen die gebruikt worden voor het isoleren van ESCs en MEFs zullen worden gedood.

## 4 Drie V's

### 4.1 **Vervanging**

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

Voor het ontwikkelen van menselijke antistoffen is het gebruik van GM muizen noodzakelijk. Het ontwikkelen en selecteren van hoogwaardige antistoffen is nog niet mogelijk in een reageerbuis. 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.

### 4.2 **Vermindering**

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

De generatie van GM-muizenmodellen is een specialistische procedure. Hiervoor hebben wij een goed uitgeruste transgene faciliteit, waar uitgebreide ervaring voorhanden is. Binnen de transgene faciliteit worden nieuwe ontwikkelingen, die leiden tot een vermindering van het aantal proefdieren gevolgd, getest en waar mogelijk toegepast. Ingewikkelde genetische veranderingen, waarbij veel dieren nodig zijn, kunnen worden gedaan in ESCs, buiten het dier.

De steriele mannetjesmuizen, gebruikt in het invries-programma van de faciliteit, worden ook gebruikt voor de generatie van GM muizen.

### 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.

De muis is zeer geschikt als proefdier omdat deze relatief eenvoudig te huisvesten is, een korte generatietijd heeft en grote nesten geeft. Bovendien is de muis genetisch goed gekarakteriseerd en vertoont fysiologisch veel overeenkomsten met de mens.

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

De handelingen voor het genereren van nieuwe GM-muismodellen en de dagelijkse controle van de betrokken muizen worden uitgevoerd door ervaren gekwalificeerd personeel. Waar nodig worden handelingen binnen deze dierproeven uitgevoerd onder narcose met pijnstilling. Indien de mate van ongerief hoger is dan vooraf ingeschat wordt de muis gedood. De muizen worden sociaal gehuisvest tenzij dit niet mogelijk is. Kooiverrijking voorziet in de behoeften van de muizen.

**5** In te vullen door de CCD

Publicatie datum

7 december 2020

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee