

Format

Niet-technische samenvatting 202010385-1

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project Het gebruik van muis materiaal ten behoeve van in vitro experimenten
- 1.2 Looptijd van het project 10-12-2020-31-8-2025
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) Kanker, Immunologie, donor muis, in vitro assays

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 of het welzijn van mens of dier

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	<p>Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)</p>	<p>Dit projectvoorstel heeft als doel meer inzicht te krijgen in de interactie tussen immuun cellen en kankercellen. Het voorgestelde onderzoek bevat daarvoor twee doelen:</p> <ol style="list-style-type: none"> Het gebruik van muis materiaal voor <i>in vitro</i> experimenten. <p>Kanker immuuntherapie versterkt en ondersteunt het immuunsysteem van de patiënt met als doel om alle kankercellen te doden. Ondanks dat immuuntherapie erg succesvol is, werkt immuuntherapie niet voor iedere kankerpatiënt. Om immuuntherapie te verbeteren, is betere kennis nodig hoe immuun cellen betrokken zijn bij het doden van kankercellen. Het doel van ons <i>in vitro</i> onderzoek is dan ook om de interactie tussen immuun cellen en kankercellen in detail te bestuderen en te onderzoeken hoe we immuun cellen optimaal kunnen stimuleren/manipuleren om kankercellen op te ruimen.</p> <ol style="list-style-type: none"> Fok van transgene C57Bl/6 OT-I/CD45.1 muizen. <p>Het immuunsysteem bestaat uit meerdere soorten immuun cellen waarvan CD8+ T cellen een belangrijke rol spelen in het doden van kankercellen. De transgene OT-I/CD45.1 muis lijn is nodig om specifiek CD8⁺ T cellen te kunnen bestuderen en daarom onmisbaar in ons onderzoek. Een aantal OT-I/CD45.1 muizen ouder dan 4 maanden ontwikkelt lymfomen waardoor deze muizen lijn is geassocieerd als een fok met ongerief.</p>
3.2	<p>Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p>	<p>Kanker is de meest voorkomende doodsoorzaak in Nederland. Immuuntherapie, een therapie waarbij het patiënts eigen immuunsysteem wordt ingezet voor het doden van kankercellen, is een veelbelovende strategie om kanker te bestrijden. Echter werkt immuuntherapie nog niet bij alle kankerpatiënten. Het doel van dit project is meer inzicht te krijgen in de interactie tussen immuun cellen en kankercellen, door het bestuderen van hoe immuun cellen betrokken zijn bij het doden van kankercellen. De resultaten van dit project zullen bijdragen aan een betere kans op genezing en verbeterde kwaliteit van leven van patiënten met kanker.</p>
3.3	<p>Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p>	<p>Over het gehele project worden maximaal 5156 muizen gebruikt.</p>
3.4	<p>Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p>	<p>Het project omvat een fok van een muizenlijn (OT-I/CD45.1) waarvan bekend is dat maximaal 20% van muizen met een leeftijd van 4 maanden en ouder lymfomen ontwikkelen. Om lymfoom ontwikkeling te voorkomen, worden voor experimentele doeleinden de dieren vóór de leeftijd van vier maanden gedood. In stand houden van een fok vereist echter ook dieren ouder dan vier maanden. Zodra lymfoom ontwikkeling is gediagnosticeerd bij deze dieren zal de muis direct gedood worden. Van max 20 OT-I/CD45.1 muizen per jaar zal een bloedmonster worden afgenomen om behoud van genotype te bevestigen.</p>

Naaft de ontwikkeling van lymfomen en bloedafnamen (OT-I/ CD45.1 muizen specifiek) zou alleen het hanteren van de muizen (geldend voor alle aangevraagde muizen) eventuele negatieve gevolgen op het welzijn van het dier kunnen hebben.

De invasieve handelingen opgenomen in het project zijn afname van een bloedmonster, kans op ontwikkeling van lymfoom en het hanteren van de muizen. Het bloedmonster zal van maximaal 20 OT-I/ CD45.1 muizen per jaar genomen worden, dus totaal maximaal 100 OT-I/ CD45.1 muizen voor bloedafnames over vijf jaar (licht ongerief). Kans op ontwikkeling van lymfoom is 20% van de dieren die ouder worden dan 4 maanden, dus totaal maximaal 40 muizen (matig ongerief). Daarnaast zullen naar verwachting 100 mannelijke muizen tijdelijk solitair gehuisvest worden nadat ze voor fok gebruikt zijn (gebruikelijke bedrijfsvoering). Het cumulatieve ongerief hiervan wordt ingeschat als matig (max 2 keer 2 maanden solitair).

Alle overige muizen opgenomen in dit project zullen alleen ongerief ervaren door hantering, wat geclassificeerd wordt als onderdrempelig ongerief, maar deze worden onder de nieuwe GMO-regels wel opgevoerd in de aanvraag.

De dieren zullen worden gedood.

Het merendeel van ons onderzoek wordt uitgevoerd met cellijnen. Het gebruik van cellijnen zijn een vorm van vervanging omdat hier geen proefdieren voor nodig zijn. Echter, onderzoek naar de complexe functionaliteit van immuun cellen is vooralsnog alleen mogelijk met behulp van immuun cellen afkomstig van proefdieren.

Wij zullen zo optimaal mogelijk gebruik maken van het verkregen muismateriaal door zoveel mogelijk experimentele analyses tegelijkertijd uit te voeren en te combineren waar mogelijk.

De OT-I/ CD45.1 fok heeft kans op ongerief (lymfoom ontwikkeling) vanaf 4 maanden. Een goede planning van OT-I/ CD45.1 fok vermindert/sluit de kans uit dat de dieren ouder dan 4 maanden worden en daarmee ongerief zullen ervaren.

Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachting ernst?

Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

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

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

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

3.5

3.6

4 Drie V's

4.1

4.2

4.3

4.4

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

We streven ernaar om de OT-/CD45.1 niet ouder te laten worden dan vier maanden, dit is de leeftijdsgrens waarna ze lymfoom kunnen ontwikkelen en dus ongerief kunnen gaan ervaren. Dieren die kans lopen om een lymfoom te ontwikkelen, worden extra in de gaten gehouden. Bij twijfel wordt het dier gedood en uit de fok gehaald.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	8-11-2023
Beoordeling achteraf	