



Niet-technische samenvatting 2016512

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Generatie en immunisatie van genetisch veranderde muizen voor de productie van humane antilichamen voor therapeutische doeleinden. |
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Antistoffen, transgene muizen, immuunsysteem, immunisatie |

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
 - 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 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)
- | Antistoffen worden al lang gebruikt voor de behandeling van ernstige ziektes en infecties bij mensen. Helaas veroorzaken deze lichaamsvreemde antistoffen vaak acute en/of levensbedreigende afweerreacties¹. Hybride (muis/humaan) antistoffen en gehumaniseerde antistoffen veroorzaken veel minder of mildere afweerreacties². De meest geschikte antistoffen voor therapie zijn echter volledig humane antistoffen. Behalve door mensen zelf kunnen deze humane antistoffen ook gemaakt worden door transgene muizen³. In deze muizen zijn de muizengenen voor de productie van antistoffen vervangen door

humane genen. Helaas wordt dit onderzoeksveld gedomineerd door patenten van enkelen grote farmaceutische bedrijven, waardoor toegang tot de technologie beperkt en erg duur is⁴.

We hebben twee verschillende transgene muizenmodellen ontwikkeld die humane antistoffen kunnen produceren. Echter deze muizenmodellen hebben maar een beperkt aantal genen voor de productie van (delen van) humane antistoffen en bovendien zijn niet alle muizengenen verwijderd. Er is dus ruimte voor verbetering zodat meer verschillende humane antistoffen op een efficiëntere manier gemaakt kunnen worden door de muis. De genetische verbeteringen kunnen zorgen voor meer cellen die antistoffen produceren en een grotere diversiteit aan antistoffen. Na het aanbrengen van de genetische veranderingen zullen de nieuwe muizenlijnen worden gevalideerd door immunisaties met verschillende soorten antigenen en vergeleken met de antistofproductie van bestaande muizenlijnen. Het onderzoek is erop gericht om de (verbeterde) GM muizen te gebruiken voor de ontwikkeling van humane antistoffen, die gebruikt kunnen worden in de strijd tegen diverse ziektes zoals kanker, infecties en auto-immuunziektes. De door de GM muis ontwikkelde humane antistoffen, of delen hiervan, kunnen in het laboratorium op grote schaal worden geproduceerd om ze te gebruiken voor therapie en diagnose in patiënten met een minimaal risico op afweerreacties. Door analyse van de antistoffen kunnen we ook unieke eigenschappen van antistoffen bepalen zoals de bindingsplaats en oplosbaarheid. Hierdoor kunnen we in het laboratorium variaties van deze antistoffen ontwikkelen zoals bijvoorbeeld kleinere varianten of antistoffen die tegelijkertijd meer dan een antigen/doelwit herkennen.

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

Er komen geleidelijk aan steeds meer antistoffen beschikbaar ter behandeling van ernstige ziektes die niet anders te behandelen zijn. De beschikbaarheid wordt echter beperkt door de afweerreactie van de patiënt tegen de lichaamsvreemde antistoffen of delen hiervan (die vervolgens geïnactiveerd en daarmee onwerkzaam worden). Deze reactie veroorzaakt systemische weefselschade. Deze beperkingen zijn alleen weg te nemen als het lukt voor medische toepassingen zuivere humane antistoffen te produceren tegen redelijke kosten voor de ontwikkeling en productie. Dat is alleen mogelijk als er meerdere bronnen voor humane antistoffen en verschillende technologieën worden ontwikkeld, die makkelijker toegankelijk zijn voor academisch en farmaceutisch onderzoek. Het project is opgezet om twee transgene muizen platformen aan te bieden als bronnen voor humane antistoffen tegen medisch relevante doelwitten.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Tijdens de looptijd worden in totaal 5.900 muizen gebruikt.

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 genetische modificatie. De handelingen aan de dieren zijn wel van invloed op het welzijn. Narcose middelen en bijkomen uit narcose kunnen leiden tot stress reacties. Negatieve effecten van de immunisaties kunnen zijn: allergische en/of ontstekingsreacties op de plek van injectie, stress. Herhaalde afname van geringe hoeveelheden bloed kan leiden tot stress.

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

De verwachte ernst voor alle dieren in de verschillende bijlagen bij elkaar: cumulatief ongerief van 95% licht en 5% matig (kortdurend).

Bijlage	Aantal dieren	Ongerief
1	3730	Licht: 3430 Matig: 300
2	1120	Licht: 1120
3	1100	Licht: 1100
totaal	5950	Licht: 5650 Matig: 300

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Embryodonoren, draagmoeders (na spenen), muizen voor analyse van GM muizenlijnen en geïmmuniseerde muizen 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 humane antistoffen is het gebruik van GM muizen noodzakelijk. Het ontwikkelen van antistoffen, gestuurd door natuurlijke B cel rijping en selectie is nog niet mogelijk in een reageerbuis. Voor productie van de verkregen humane antistoffen op grote schaal worden kweeksystemen in het laboratorium gebruikt (deel van andere vergunning).

4.2 Vermindering

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

De transgene muizenlijnen worden minimaal in fok gehouden en alleen dan wanneer er geen sprake is van ongerief. De handelingen worden uitgevoerd door ervaren gekwalificeerd personeel met de meest verfijnde en modernste technieken. Hiermee wordt efficiëntie gerealiseerd.

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.

In dit projectvoorstel is gekozen voor de muis omdat:

1: de muis zeer geschikt is als proefdier (relatief eenvoudig te huisvesten, korte generatietijd, grote nesten, veel bekend over de voortplanting).

2: de muis zelf genetisch goed gekarakteriseerd is.

De muis is zeer geschikt om overerfbare genetische veranderingen in aan te brengen. Het immuunsysteem kan, na genetische modificatie, humane antistoffen produceren. Productie op grote schaal gebeurt in het laboratorium als deel van andere vergunning.

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

De dierproeven worden uitgevoerd door deskundig personeel. Waar mogelijk worden handelingen binnen deze dierproeven uitgevoerd onder narcose. Bij handelingen die pijnlijk kunnen zijn wordt bovendien pijnstilling toegepast.

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.

Referenties:

- 1: Silverstein AM. Clemens Freiherr von Pirquet: explaining immune complex disease in 1906. *Nat Immunol* 2000; 1:453-5.
- 2: Tsurushita N, Hinton PR, Kumar S. Design of humanized antibodies: from anti-Tac to Zenapax. *Methods* 2005; 36:69-83.
- 3: Jakobovits A, Amado RG, Yang X, Roskos L, Schwab G. From XenoMouse technology to panitumumab, the first fully human antibody product from transgenic mice. *Nat Biotech* 2007; Vol 25 10:1134-114.
- 4: Scott CT. Mice with a human touch. *Nat Biotech* 2007; Vol 25 10:1075-1077. |

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

| 9 december 2016 |

Beoordeling achteraf

| Nee |

Andere opmerkingen

| Nee |