



Dit is een kopie van het CCD formulier, waarbij de invulvelden niet beveiligd zijn. Voor indiening bij de CCD moet de door de DEC goedgekeurde versie in het CCD formulier worden overgezet.
Versie CCD formulier dd. 2016-03-02

Format

Niet-technische samenvatting

- Dit format gebruikt u om uw niet-technische samenvatting te schrijven
- Meer informatie over de niet-technische samenvatting vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project

Het testen in resus apen van nieuwe therapieën voor het versterken van regulatoire immuun-cellen die de afweerreactie kunnen onderdrukken, voor therapeutisch gebruik tegen auto-immuun ziekten in de mens.

1.2 Looptijd van het project (BEGIN- EN EINDDATUM)

1 mei 2019 tot 1 mei 2022

1.3 Trefwoorden (maximaal 5)

Afweersysteem, auto-immuun ziekte, transplantatie

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

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

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

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 herkend worden en worden opgeruimd. Een belangrijke eigenschap van het afweersysteem is dat het goed een onderscheid kan maken tussen lichaamsvreemde en lichaamseigen moleculen en dat het specifiek een geheugen respons kan opbouwen tegen de ziekteverwekker. Soms treedt echter toch een reactie op tegen lichaamseigen moleculen, hetgeen leidt tot auto-

immuunziektes. Bijvoorbeeld multiple sclerose (MS), reumatoïde artritis (RA) en type I diabetes. Ook zullen door het afweersysteem vreemde weefsels worden afgestoten, hetgeen een groot probleem is bij orgaantransplantatie.

Voor de behandeling van auto-immuun ziektes en bij transplantaties wordt de afweerreactie onderdrukt met behulp van medicijnen, zoals methotrexaat en dexamethason. Deze medicijnen hebben echter diverse bijwerkingen en zijn niet erg specifiek. Recentelijk, zijn meer specifieke medicijnen beschikbaar gekomen, bijvoorbeeld bepaalde cytokine of monoclonale antistof therapieën. Een nadeel is dat deze middelen vaak alleen tegen bepaalde ziektes effectief zijn en dat na verloop van tijd het lichaam vaak een antistof reactie tegen de therapie maakt, waardoor deze niet meer werkt.

Naast cellen die actief betrokken zijn bij de afweer bestaat het afweersysteem ook uit regulatoire cellen die de afweer juist onderdrukken. In deze projectaanvraag worden nieuwe middelen getest die gericht zijn op het vermeerderen en het versterken van de functie van deze regulatoire cellen. Hiermee wordt getracht een breed toepasbare therapie te verkrijgen tegen diverse auto-immuun ziektes en ter voorkoming van transplantaat afstoting.

Zowel bij gebruik van cytokines als monoclonale antistoffen is er een risico dat onverwacht bepaalde afweercellen sterk gestimuleerd worden. Hierdoor kan een grote hoeveelheid ontstekingsgerichte cytokines vrijkomen, waardoor uitgebreide orgaan schade en shock kunnen optreden. Deze middelen, moeten daarom eerst op veiligheid worden getest alvorens ze kunnen worden ingezet in klinische studies.

Het maatschappelijk belang is dat op deze manier een breed inzetbare therapie verkrijgen zou kunnen worden die kan worden ingezet bij auto-immuun ziektes en transplantatie.

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

Het verkrijgen van nieuwe medicijnen tegen auto-immuun ziektes en ter voorkoming van transplantaatafstoting, gebaseerd op het vermeerderen en versterken van de functie van regulatoire immuun-cellen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

In drie jaar tijd maximaal 30 resus apen

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 de frequente bloedafnames.

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 proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

Cytokine en monoclonale antistof therapieën gericht op het vermeerderen en versterken van regulatoire immuuncellen zijn eerst gekarakteriseerd met *in vitro* technieken. Vervolgens zijn deze moleculen in knaagdieren getest. Dit is echter 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, de therapeutische moleculen die ook werkelijk in de mens gebruikt gaan worden kunnen niet in knaagdieren getest worden vanwege de grote verschillen in het afweersysteem en de opbouw van de doelmoleculen. Alleen non-humane primaten zijn geschikt om werking en bijwerking van deze moleculen afdoende te testen voordat toepassing in de mens mogelijk is. Hierbij wordt ook gekeken naar te gebruiken dosis en de verdeling en de duur van aanwezigheid van het therapeutische molecuul. Met name worden ook de mogelijke bijwerkingen bestudeerd.

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 dosis getest moeten gaan worden.

4.3 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.

Non-humane primaten zijn als enige diersoort geschikt om deze specifiek op het humane afweersysteem gerichte middelen te testen. De resus aap is een veel gebruikte en geschikte diersoort 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 de biotechnische handelingen. Dieren worden verdoofd voor injectie en bloedafname en krijgen pijnstilling waar nodig. De mogelijk nadelige effecten zijn goed bekend en tijdens het experiment wordt hier nauwkeurig naar gekeken en wordt gehandeld om verder ongerief te voorkomen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen