



Niet-technische samenvatting 20173824

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Het fokken, houden en melken van transgene konijnen voor de ontwikkeling en productie van therapeutische recombinante humane eiwitten voor behandeling van ziektes in de mens
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Transgeen, konijn, complexe eiwitten, zeldzame ziektes

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input checked="" 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 checked="" 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>Doelstelling is om transgene konijnen te melken voor de productie van recombinant menselijke eiwitten ten behoeve van (pre)klinisch onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van deze eiwitten. Deze nieuw ontwikkelde recombinante eiwitten zijn geschikt voor de behandeling van zeldzame ziektes, zoals bijvoorbeeld Ziekte van Pompe, Ziekte van Gaucher en Ziekte van Fabry.</p> <p>Eerder onderzoek en de productie van een commercieel beschikbaar middel tegen Erfelijk Angio-oedeem heeft aangetoond dat transgene konijnen in staat zijn complexe menselijke eiwitten in voldoende mate en van goede kwaliteit in de melk kunnen uitscheiden.</p>
---	---

<p>3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p>	<p>Het maatschappelijk belang van dit project is dat nieuwe eiwitten worden ontwikkeld en geproduceerd voor de behandeling van aandoeningen als de Ziekte van Pompe, de Ziekte van Gaucher en de Ziekte van Fabry. De Ziekte van Pompe is een erfelijke stofwisselingsziekte, die zowel mannen als vrouwen treft en die vooral gekenmerkt wordt door (toenemende) spierzwakte. De ziekte van Gaucher wordt gekenmerkt door stapeling van materiaal in de macrofagen (een cel die een belangrijke rol speelt bij de afweer). De afwijkende cellen hopen zich op in o.a. het beenmerg, met als gevolg botontkalking en bloedarmoede. De Ziekte van Fabry is ook een stofwisselingsziekte, waarbij vetachtige stoffen zich ophopen in o.a. de wanden van bloedvaten. Dit kan uiteindelijk leiden tot problemen met de bloedtoevoer naar hart, nieren en hersenen. Voor deze aandoeningen geldt dat er een grote medische noodzaak voor nieuwe medicijnen (gebrek aan therapie, gebrek aan werkzaamheid, niet beschikbaar van medicijnen vanwege te hoge ontwikkelingskosten). De complexe therapeutische eiwitten moeten voldoende werkzaamheid en hoge mate van veiligheid hebben.</p> <p>Het wetenschappelijk belang is om transgene konijnen lijnen te ontwikkelen die recombinante eiwitten uitscheiden in de melk waarvan het recombinant eiwit gebruikt wordt voor “proof of concept” studies (studies naar veiligheid en werkzaamheid van nieuwe middelen) in de mens. Verdere kennis van en verbeteringen in het veld van de transgene productie van complexe eiwitten kan leiden tot de ontwikkeling van medicijnen die kunnen worden gebruikt voor de behandeling van andere dan alleen de voornoemde (zeldzame) aandoeningen.</p>
<p>3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p>	<p>Er wordt gebruik gemaakt van maximaal 720 transgene konijnen.</p>
<p>3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p>	<p>Vrouwelijke transgene konijnen worden gedekt door rammes. Het is namelijk voor de melkproductie noodzakelijk dat de voedsters pups werpen. Na de bevalling worden de dieren dagelijks gemolken op een speciaal ontwikkelde melkstellage. Om de melkproductie te ondersteunen wordt oxytocine toegediend. Verder worden de pups rond het melken gescheiden van de voedsters. Dit wordt door de pups goed getolereerd; ook in de natuur worden pups slechts 1-2 keer per 24 uur gezoogd. De pups worden na afloop van een melkcyclus op humane wijze geëuthanaseerd. Daarnaast kunnen de gebruikelijke problemen optreden die onder normale omstandigheden bij het houden en fokken van dieren kunnen optreden, zoals partus problemen, mastitis en tandafwijkingen.</p>
<p>3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?</p>	<p>De voedsters (vrouwelijke konijnen) ondervinden maximaal matig ongerief. Pups ondervinden in principe geen ongerief.</p>
<p>3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?</p>	<p>Vrouwelijke dieren worden meerdere keren per jaar gemolken. Gemiddeld worden zij gedurende 2 jaar ingezet (max. 4 jaar). Na afloop worden zij geëuthanaseerd. Ook de pups worden op humane wijze geëuthanaseerd.</p>

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 complexe therapeutische humane eiwitten die als medicijnen kunnen worden gebruikt, zoals bijvoorbeeld voor enzym- vervangende therapie, is het van belang eiwitten te ontwikkelen met complexe glycosylering (proces van koppeling van suikergroepen aan het eiwit). Eiwitten met complexe glycosylering zijn moeilijk of niet te vervaardigen met behulp van cellijnen. Er worden daarom momenteel nauwelijks complexe humane eiwitten ontwikkeld met behulp van cellijnen. Ook de isolatie van eiwitten uit menselijk plasma is geen alternatief omdat de opbrengst laag is en er het risico is op verontreiniging met virussen en prionen.</p> <p>Op dit moment is alleen nog isolatie uit de melk van transgene konijnen een geschikte methode voor de productie van deze eiwitten.</p>
<p>4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.</p>	<p>De benodigde hoeveelheid dieren wordt zo zorgvuldig mogelijk afgestemd op de behoefte. Gedurende het ontwikkelingstraject wordt de lijn met de hoogste concentratie van het eiwit in de melk gekozen. Dit helpt het aantal dieren beperkt te houden.</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>De keuze van het konijn is gebaseerd op de aanzienlijke melkgift en de hoge concentraties eiwit in de melk.</p> <p>De dieren worden op een speciaal ontwikkelde melkstelling gemolken en eerst getraind alvorens het melken plaatsvindt. De dieren worden onder zeer schone omstandigheden gehuisvest, hetgeen een vereiste is voor de productie van geneesmiddelen.</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 konijnen worden dagelijks geobserveerd, gecontroleerd voor melken en 1 keer per week aan een uitgebreide gezondheidscontrole onderworpen. Een dierenarts is aanwezig en kan te allen tijde geconsulteerd worden. Om stress tijdens het melken te verminderen worden de dieren getraind en wordt gebruik gemaakt van een speciaal ontwikkelde melkstelling. Productie van melk vindt plaats onder GMP (Good Manufacturing Practice); er zijn strikte bedrijfsprocedures en personeel wordt continue bijgeschoold.</p>

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum 23 maart 2018

Beoordeling achteraf Nee

Andere opmerkingen Nee

