

Thank you very much for your comments.

Niet technische samenvatting

Deel 3.1 is erg technisch en bevat veel vakjargon. Kunt u dit aanpassen zodat een leek kan volgen wat uw onderzoek inhoudt?

Ook voor de titel geldt dat dit moeilijk navolgbaar is voor een leek. Kunt u de titel aanpassen zodat dit wel navolgbaar wordt?

Response: In punt 3.1, we have tried to simplify the text and adjusted it to more layman language. In addition, we changed the title into : ' De ontwikkeling van nieuwe genetisch aangepaste muismodellen voor het maken en testen van menselijke antistoffen'.

U spreekt bij punt 3.4 over hormooninjecties en chirurgische ingrepen. Het is niet duidelijk uit de NTS op te maken waarom die hormooninjecties nodig zijn, en wat de chirurgische ingreep inhoudt. Kunt u dit verhelderen?

Response: We have added to the text: 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).

Onduidelijkheden

Kunt u aangeven welke maatregelen u neemt om het aantal surplus dieren zo laag mogelijk te houden? Kunnen er surplus dieren worden ingezet in andere projecten?

Response: We try to be as efficient as possible in using experimental animals. For instance, we generate new transgenic lines in our own transgenic/knock-out back-ground. In this way, multiple round of breeding and thus many surplus mice are avoided. Within the facility, we have one stock of foster mothers, that is used for transgenic and IVF experiments. In this way most of the fosters are used before they become too old, preventing surplus. Likewise, the same vasectomized stud pool is used for transgenic and IVF experiments. Unfortunately, we cannot use pups from the transgenic experiments without the desired genetic changes for other projects, as these are not wild type mice and might have unwanted and undiscovered genetic changes. Only in few cases it will be possible to use such surplus for educational purposes (if the opportunity arises).



Format Niet-technische samenvatting

NTS n.a.v. vragen CCD

- 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	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. <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
	<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 antigeen 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 proefdier vrije 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 diersoort(en) 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

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen

Van: Info-zbo
Aan: 10.2.g 10.2.e
Cc: 10.2.e
Bcc: 10.2.e
Onderwerp: Beschikking AVC10.2.g202011004
Datum: maandag 23 november 2020 15:46:55
Bijlagen: [AVC10.2.g202011004_advies.pdf](#)
[Beschikking AVC10.2.g202011004.pdf](#)

Geachte 10.2.e,

In de bijlage treft u de beschikking van uw aanvraag AVD10.2.g202011004 aan, waarnaar wij gemakshalve naar verwijzen.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118
2509 AC Den Haag
T: 0900 280028
E: info@zbo-ccd.nl



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

10.2.e, 10.2.g

**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 93118
2509 AC Den Haag
centralecommissiedierproeven.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD10.2.g02011004
Bijlagen
3

Datum 23 november 2020
Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte 10.2.e

Op 18 september 2020 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "The generation of new mouse models for fundamentall and applied immunological research with human antibodies" met aanvraagnummer AVD10.2.g202011004. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed. Uit artikel 10a, eerste lid van de Wet op de dierproeven (hierna: de wet) volgt daarom dat het is toegestaan om uw project uit te voeren binnen de gestelde vergunningsperiode. Deze vergunning wordt afgegeven voor de periode van 23 november 2020 tot en met 1 november 2025.

De onderbouwing van deze beslissing vindt u onder 'Overwegingen'.

Procedure

Advies dierexperimentencommissie

Wij hebben advies gevraagd bij de dierexperimentencommissie 10.2.g (hierna: DEC). Dit advies is ontvangen op 22 oktober 2020. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, derde lid van de wet.

Nadere vragen aanvrager

Op 9 november 2020 hebben wij u om aanvullingen gevraagd. U heeft tijdig antwoord gegeven. Het verzoek om aanvullingen had betrekking op de surplus dieren en het aanpassen van de Niet Technische Samenvatting. Uw reactie is betrokken bij de behandeling van uw aanvraag.

Datum:

23 november 2020

Aanvraagnummer:

AVD **10.2.8** 202011004

Overwegingen

Wij kunnen ons vinden in de inhoud van het advies van de DEC, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering.

Bezwaar

Als u het niet eens bent met deze beslissing, kunt u binnen zes weken na verzending van deze brief schriftelijk een bezwaarschrift indienen.

Een bezwaarschrift kunt u sturen naar Centrale Commissie Dierproeven, afdeling Juridische Zaken, postbus 93118, 2509 AC Den Haag.

Bij het indienen van een bezwaarschrift vragen we u in ieder geval de datum van de beslissing waartegen u bezwaar maakt en het aanvraagnummer te vermelden. U vindt deze nummers in de rechter kantlijn in deze brief.

Bezwaar schorst niet de werking van het besluit waar u het niet mee eens bent. Dat betekent dat dat besluit wel in werking treedt en geldig is. Nadat u een bezwaarschrift heeft ingediend kunt u een voorlopige voorziening vragen bij de voorzieningenrechter van de rechtbank in de vestigingsplaats van de vergunninghouder. U moet dan wel kunnen aantonen dat er sprake is van een spoedeisende situatie.

Voor de behandeling van een voorlopige voorziening is griffierecht verschuldigd. Op

<http://www.rechtspraak.nl/Organisatie/Rechtbanken/Pages/default.aspx> kunt u zien onder welke rechtbank de vestigingsplaats van de vergunninghouder valt.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl, stuur een e-mail naar info@zbo-ccd.nl of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

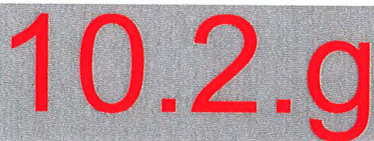
Datum:

23 november 2020

Aanvraagnummer:

AVD10.2.g 202011004

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:

A rectangular box with a grey background containing the text '10.2.g' in a large, bold, red sans-serif font.

drs. F. Braunstahl
Algemeen Secretaris

Bijlagen:

- Projectvergunning
- DEC-advies
- Weergave wet- en regelgeving



Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de Dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam:

Adres:

Postcode en plaats:

Deelnemersnummer:

10.2.g

deze projectvergunning voor het tijdvak 23 november 2020 tot en met 1 november 2025, voor het project "The generation of new mouse models for fundamental and applied immunological research with human antibodies" met aanvraagnummer AVD10.2.g202011004, na advies van dierexperimentencommissie 10.2.g

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is 10.2.e

Het besluit is gebaseerd op de volgende (aangepaste) stukken:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, zoals ontvangen op 18 september 2020
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen op 22 oktober 2020;
 - b Bijlagen dierproeven
 - 3.4.4.1 Generation of GM mice, ESC derivation/validation, zoals ontvangen op 22 oktober 2020;
 - 3.4.4.2 Timed pregnancies, zoals ontvangen op 22 oktober 2020;
 - c Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen op 10 november 2020;
 - d Advies van dierexperimentencommissie, zoals ontvangen op 22 oktober 2020
 - e De aanvullingen op uw aanvraag, zoals ontvangen op 10 november 2020.

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ongerief
3.4.4.1 Generation of GM mice, ESC derivation/validation			
	Muizen (Mus musculus)	7.750	21,0% Matig 79,0% Licht
3.4.4.2 Timed pregnancies			
	Muizen (Mus musculus)	100	100,0% Licht

Geldende voorschriften

Wij wijzen u op onderstaande geldende voorschriften, die volgen uit artikel 1d, vierde lid, artikel 10, eerste lid en/of artikel 10a3 van de wet.

- Go/ no go momenten worden voor aanvang van elk experiment afgestemd met de IvD.
- Het is verboden een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of

Aanvraagnummer:

AVD10.2.g 202011004

door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is.

- Het is verboden dierproeven te verrichten voor een doel waarvan het belang niet opweegt tegen het ongerief dat aan het proefdier wordt berokkend.
- Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.



Aanvraagnummer:

AVD **10.2.g** 202011004

Weergave wet- en regelgeving

Dit project en wijzigingen

Volgens artikel 10c van de Wet op de Dierproeven (hierna de wet) is het verboden om andere dierproeven uit te voeren dan waar de vergunning voor is verleend. De dierproeven mogen slechts worden verricht in het kader van een project, volgens artikel 10g, derde lid van de wet. Uit artikel 10b, eerste lid van de wet volgt dat de dierproeven zijn ingedeeld in de categorieën terminaal, licht, matig of ernstig. Als er wijzigingen in een dierproef plaatsvinden, moeten deze gemeld worden aan de Centrale Commissie Dierproeven. Hebben de wijzigingen negatieve gevolgen voor het dierenwelzijn, dan moet volgens artikel 10a5, eerste lid van de wet de wijziging eerst voorgelegd worden en mag deze pas doorgevoerd worden na goedkeuren door de Centrale Commissie Dierproeven.

Artikel 10b, tweede en derde lid van de wet schrijven voor dat het verboden is een dierproef te verrichten die leidt tot ernstige mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, tenzij hiervoor door de Minister een ontheffing is verleend.

Verzorging

De fokker, leverancier en gebruiker moeten volgens artikel 13f van de wet over voldoende personeel beschikken en ervoor zorgen dat de dieren behoorlijk worden verzorgd, behandeld en gehuisvest. Er moeten ook personen zijn die toezicht houden op het welzijn en de verzorging van de dieren in de inrichting, personeel dat met de dieren omgaat moet toegang hebben tot informatie over de in de inrichting gehuisveste soorten en personeel moet voldoende geschoold en bekwaam zijn. Ook moeten er personen zijn die een eind kunnen maken aan onnodige pijn, lijden, angst of blijvende schade die tijdens een dierproef bij een dier wordt veroorzaakt. Daarnaast zijn er personen die zorgen dat een project volgens deze vergunning wordt uitgevoerd en als dat niet mogelijk is zorgen dat er passende maatregelen worden getroffen.

In artikel 9 van de wet staat dat de persoon die het project en de dierproef opzet deskundig en bekwaam moet zijn. In artikel 8 van het Dierproevenbesluit 2014 staat dat personen die dierproeven verrichten, de dieren verzorgen of de dieren doden, hiervoor een opleiding moeten hebben afgerond.

Voordat een dierproef die onderdeel uitmaakt van dit project start, moet volgens artikel 10a3 van de wet de uitvoering afgestemd worden met de instantie voor dierenwelzijn.

Pijnbestrijding en verdoving

In artikel 13 van de wet staat dat een dierproef onder algehele of plaatselijke verdoving wordt uitgevoerd tenzij dat niet mogelijk is, dan wel bij het verrichten van een dierproef worden pijnstillers toegediend of andere goede methoden gebruikt die de pijn, het lijden, de angst of de blijvende schade bij het dier tot een minimum beperken. Een dierproef die bij het dier gepaard gaat met zwaar letsel dat hevige pijn kan veroorzaken, wordt niet zonder verdoving uitgevoerd. Hierbij wordt afgewogen of het toedienen van verdoving voor het dier traumatischer is dan de dierproef zelf en het toedienen van verdoving onvereenigbaar is met het doel van de dierproef. Bij een dier wordt geen stof toegediend waardoor het dier niet meer of slechts in verminderde mate in staat is pijn te tonen, wanneer het dier niet tegelijkertijd

Aanvraagnummer:AVD **10.2.g** 202011004

voldoende verdoving of pijnstilling krijgt toegediend, tenzij wetenschappelijk gemotiveerd. Dieren die pijn kunnen lijden als de verdoving eenmaal is uitgewerkt, moeten preventief en postoperatief behandeld worden met pijnstillers of andere geschikte pijnbestrijdingsmethoden, mits die verenigbaar zijn met het doel van de dierproef. Zodra het doel van de dierproef is bereikt, moeten passende maatregelen worden genomen om het lijden van het dier tot een minimum te beperken.

Einde van een dierproef

Artikel 13a van de wet bepaalt dat een dierproef is afgelopen wanneer voor die dierproef geen verdere waarnemingen hoeven te worden verricht of, voor wat betreft nieuwe genetisch gemodificeerde dierenlijnen, wanneer bij de nakomelingen niet evenveel of meer, pijn, lijden, angst, of blijvende schade wordt waargenomen of verwacht dan bij het inbrengen van een naald. Er wordt dan door een dierenarts of een andere ter zake deskundige beslist of het dier in leven zal worden gehouden. Een dier wordt gedood als aannemelijk is dat het een matige of ernstige vorm van pijn, lijden, angst of blijvende schade zal blijven ondervinden. Als een dier in leven wordt gehouden, krijgt het de verzorging en huisvesting die past bij zijn gezondheidstoestand.

Volgens artikel 13b van de wet moet de dood als eindpunt van een dierproef zoveel mogelijk worden vermeden en vervangen door in een vroege fase vaststelbare, humane eindpunten. Als de dood als eindpunt onvermijdelijk is, moeten er zo weinig mogelijk dieren sterven en het lijden zo veel mogelijk beperkt blijven.

Uit artikel 13c van de wet volgt dat het doden van dieren door een deskundig persoon moet worden gedaan, wat zo min mogelijk pijn, lijden en angst met zich meebrengt. De methode om te doden is vastgesteld in de Europese richtlijn artikel 6.

In artikel 13d van de wet is vastgesteld dat proefdieren geadopteerd kunnen worden, teruggeplaatst in hun habitat of in een geschikt dierhouderijsysteem, als de gezondheidstoestand van het dier het toelaat, er geen gevaar is voor volksgezondheid, diergezondheid of milieu en er passende maatregelen zijn genomen om het welzijn van het dier te waarborgen.



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. <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
	<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 proefdier vrije 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