



## Niet-technische samenvatting 20198804

**1 Algemene gegevens**

1.1 Titel van het project	Productie van recombinant humaan C1-esterase remmer in de melk van transgene koeien.
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	C1-esterase remmer, transgeen, koe, pre-eclampsie, acuut nierfalen, vertraagd opstarten van transplantaatfunctie.

**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>Voor een aantal aandoeningen, die gepaard gaan met (levensbedreigende) zwellingen, is geen of geen goed werkende therapie beschikbaar. Voorbeelden van deze aandoeningen zijn acuut nierfalen (afgekort 'AKI'), een vorm van zwanger-schapsvergiftiging (pre-eclampsie) en vertraagde opstart van transplantaat-functies na orgaantransplantatie (afgekort 'DGF').</p> <p>De missie van het bedrijf is het ontwikkelen en produceren van medicijnen voor patiënten met deze aandoeningen, op basis van mens-eigen recombinante eiwitten. Zulke eiwitten hebben een complexe opbouw, waardoor het vaak niet mogelijk is om ze 'proefdiervrij' te produceren, bijvoorbeeld door cellen in een kweekfles.</p>
---	---

	<p>In AKI, DGF en pre-eclampsie speelt het eiwit C1-esterase remmer een cruciale rol. Het bedrijf heeft aangetoond dat het menselijke C1-esterase remmer eiwit kan worden geproduceerd in de melk van transgene konijnen. Hiermee is een medicijn geproduceerd voor de behandeling van Erfelijke Angio-oedeem, een zeldzame ziekte waarbij patiënten ernstige (soms levensbedreigende) zwellingen krijgen.</p> <p>Echter, het aantal AKI, pre-eclampsie en DGF patiënten is veel groter dan bij erfelijk angio-oedeem. Er is dus een grotere hoeveelheid eiwit nodig om medicijn van te kunnen maken. Daarom wil het bedrijf transgene koeien gebruiken die het menselijke C1-esterase remmer eiwit produceren in melk.</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>In dit project worden transgene koeien gebruikt, die het menselijke C1-esterase remmer eiwit uitscheiden in de melk. Met de melk worden geneesmiddelen ontwikkeld voor AKI, pre-eclampsie en DGF patiënten. Voor deze aandoeningen is momenteel geen effectieve therapie beschikbaar.</p>
3.3	<p>Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p> <p>Transgene Holstein-Friesian koeien worden gebruikt, een ras dat veel melk produceert. In de beginfase van het project zullen ook een aantal niet-transgene koeien worden gebruikt om de kudde op te kunnen bouwen middels inseminatie en/of embryo transfer. In totaal zullen er 196 transgene koeien en 24 niet-transgene koeien gebruikt worden.</p>
3.4	<p>Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p> <p>De koeien worden behandeld zoals gangbaar is in de commerciële melkveehouderij, waarbij de landelijke regelgeving garandeert dat negatieve gevolgen voor het welzijn van de koeien zo minimaal als mogelijk is.</p> <p>Daarnaast worden er een aantal project-specifieke technieken gebruikt om te bepalen of de zwangere koe een transgeen kalf draagt (vruchtwaterpunctie) en om de melkproductie bij jonge koeien op gang te brengen (met behulp van hormooninjecties).</p>
3.5	<p>Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?</p> <p>De vruchtwaterpunctie om te bepalen of de zwangere koe een transgeen kalf draagt, wordt mogelijk meerdere keren per koe herhaald. Het maximale ongerief zal voor de koeien matig zijn.</p> <p>De techniek om de melkproductie bij jonge koeien op gang te brengen (hormooninjectie) geeft maximaal een matig ongerief bij de koeien.</p>
3.6	<p>Wat is de bestemming van de dieren na afloop?</p> <p>De kudde melkkoeien zal na afloop van het project naar verwachting gebruikt worden om melk te genereren voor commerciële productie van medicijnen voor AKI, DGF en pre-eclampsie. Daarnaast wordt een aantal dieren gebruikt voor de productie van embryo's, voor het fokprogramma om de kudde in stand te houden en om medicijnproductie te garanderen. Een transgene koe die niet meer aan het project deel kan nemen wordt geëuthanaseerd, omdat een transgeen dier volgens de Nederlandse wet niet voor een ander doel (zoals vleesproductie) gebruikt mag worden. Een niet-transgene koe die niet meer aan het project deel kan nemen zal verkocht worden voor melk- of vleesproductiedoeleinden.</p>

## 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.

In zoogdieren heeft het C1-esterase remmer eiwit specifieke structuren (bepaalde suikers), die de werkzaamheid van het eiwit bevorderen. Het C1-esterase remmer eiwit geproduceerd in de melk van koeien heeft de juiste complexe structuur van suikers, zodat er een effectief medicijn voor de mens mee kan worden gemaakt.

Het gebruik van Holstein-Friesian koeien voor de melkproductie garandeert voldoende melk als grondstof om medicijnen te produceren voor grote patiëntengroepen die behandeling voor AKI, DGF of pre-eclampsie nodig hebben.

Productie van menselijk C1-esterase remmer eiwit door cellen in kweekflessen is geen goed alternatief, omdat de cellen eiwit produceren met suikerstructuren die anders en minder complex is dan de zoogdieren variant. Productie door cellen in kweekflessen levert daardoor een minder complex eiwit waardoor de werkzaamheid van het medicijn vermindert.

Menselijk C1-esterase remmer eiwit kan ook worden geïsoleerd uit plasma van bloeddonoren bij de bloedbank. Het geïsoleerde eiwit heeft de juiste complexe structuren, maar de opbrengst is te laag om voldoende medicijnen te maken voor de grote aantallen AKI, DGF en pre-eclampsie patiënten. Daarnaast is de menselijke bron van C1-esterase remmer eiwit een risico voor medicijnproductie i.v.m. besmettingen, zoals bijvoorbeeld HIV. De productie van medicijnen uit humaan plasma is ook duur, omdat de concentratie van C1-esterase remmer eiwit in bloedplasma laag is.

#### 4.2 **Vermindering**

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

Door geoptimaliseerde diergeneeskundige- en veehouderijpraktijk wordt verlies van koeien tot een minimum beperkt.

Er worden geen project-specifieke technieken gebruikt, die de dood van het dier tot gevolg hebben; alle toegepaste technieken zijn licht invasief en zullen waar nodig meerdere malen toegepast worden bij eenzelfde dier, zonder grote welzijnsaantasting.

Tijdens het project worden verfijnde foktechnieken ontwikkeld, waardoor het aantal koeien dat nodig is om het projectdoel te realiseren verder kan worden beperkt.

Er worden Holstein-Friesian melkkoeien gebruikt, die grote volumes melk produceren, waardoor het aantal benodigde dieren voor de productie van C1-esterase remmer eiwit zo laag mogelijk is.

#### 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.

Voor productie van grote hoeveelheden melk is de koe het dier dat door enkele eeuwen van domesticatie het meest hierop aangepast is. Historische informatie van het bedrijf toont aan dat het transgeen maken van de koeien voor menselijk C1-esterase remmer eiwit geen negatieve gevolgen heeft voor het welzijn van de koeien.

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

Tijdens het project worden de foktechnieken verder ontwikkeld en verfijnd, waardoor het aantal koeien dat nodig is om het projectdoel te realiseren verder kan worden beperkt.

Geoptimaliseerde diergeneeskundige- en veehouderijpraktijken worden toegepast, inclusief preventieve veterinaire maatregelen zoals vaccinatie, optimale verzorging en hygiënemaatregelen. De koeien worden groepsgewijs gehuisvest in een stal met een natuurlijk dag-/nachtritme en

voldoende toegang tot krachtvoer en ruwvoer. Daarnaast worden de koeien dagelijks gecontroleerd op tekenen van ziekte en/of verminderd welzijn en wordt er een maandelijkse basisscreening uitgevoerd op veel voorkomende aandoeningen bij melkvee. Bij constatering van afwijkingen wordt een dierenarts geraadpleegd voor behandeling en advies. Op deze manier wordt ziekte en welzijnverlies bij de koeien voorkomen of beperkt.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

12-03-2020

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Geen