

### Format Niet technische samenvatting

Let op: bij gebruik van dit word-format dient uiteindelijk alsnog het Excel-format te worden ingevuld voordat uw aanvraag vergund kan worden (zie Procesbeschrijving word-document NTS)

#### Tab NTS

Country	NL
Language	nl
EU submission	<input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> no
Title of the project	2Pre-klinische evaluatie in Java apen van een nieuw geneesmiddel voor het herstellen van een slecht werkend afweersysteem.
NTS identifier	
NTS national identifier	
Duration of the project	24 (in months)
Keywords	
Keyword 1	Niet humane primaten
Keyword 2	afweersysteem
Keyword 3	MVA
Keyword 4	IL7
Keyword 5	

<b>Purpose(s) of the project</b>
<b>Objectives of the project</b>
<p>Infectieziekten zoals aids en sepsis en bepaalde vormen van kanker kunnen als gevolg van de ziekte zelf of als gevolg van de behandeling gepaard gaan met een onderdrukking van het afweersysteem. Na een effectieve behandeling van de infectie of kanker zou het afweersysteem zich moeten herstellen en weer normaal moeten gaan werken. Echter, zelfs als de infectie onder controle is en kanker genezen is blijven veel van deze patiënten problemen houden met een slecht werkend afweersysteem, waardoor ze gevoelig blijven voor infecties en het ontwikkelen van kanker. Er blijft er een grote behoefte aan nieuwe strategieën om het slecht werkend immuunsysteem van deze groep patiënten te herstellen. Het middel wat in de huidige studie wordt getest zal in de eerste plaats worden ingezet voor de behandeling van patiënten die de acute fase van een sepsis hebben overleefd. De behandeling is erop gericht om de slechtere werking van het afweersysteem weer te herstellen.</p> <p>Een belangrijk eiwit in het immuunsysteem dat zorgt voor het op peil houden van ons immuunsysteem is interleukine 7 (IL7). Dit eiwit stimuleert de aanmaak en activiteit van belangrijke cellen in het immuunsysteem (T-cellen). IL7 eiwit is werkzaam en veilig gebleken bij aidspatiënten en patiënten met kanker. De behandeling leidde tot de aanmaak en verbeterde werking van belangrijke afweercellen in de afwezigheid van bijwerkingen.</p> <p>In de huidige studie willen we het menselijke IL7 gen (hIL7), gekoppeld aan een stukje van een antilichaam (Fc) voor langere werkzaamheid, met behulp van het veilige MVA-virus (MVA-hIL7-Fc) via het bloed inspuiten bij 4 Java apen. Het gemodificeerde vaccinia Ankara virus (MVA-virus) infecteert cellen die voor een bepaalde tijd het hIL7-Fc eiwit produceren. Het MVA-virus draagt ook bij aan het afweer stimulerende effect van dit product. De werking van dit nieuwe middel is vooraf getest in knaagdieren en veilig en werkzaam bevonden.</p> <p>In het huidige “proof of concept” studie willen we het verloop van de productie van hIL7-Fc in het bloed vaststellen over een periode van 2 weken (farmacokinetiek) na het inspuiten van de maximaal mogelijke dosis MVA-hIL7-Fc en bestuderen of de toediening het verwachte effect heeft op het afweersysteem. Toediening van MVA-hIL7-Fc via de bloedbaan in niet humane primaten is</p>

onderdeel van de preklinische ontwikkeling. Deze studie zal, bij voldoende productie van het MVA-hIL7-Fc en gewenste activiteit, gevolgd worden door een Fase-I studie bij mensen.

#### Potential benefits likely to derive from this project

Het maatschappelijk belang en uiteindelijke doel van dit project is om een nieuwe therapie te ontwikkelen die de afweer op een veilige manier herstelt van mensen die, als gevolg van infectie of behandeling, last hebben van een slecht werkend immuunsysteem.

Het directe wetenschappelijke belang van dit project is het verkrijgen van informatie over de hoeveelheid hIL7-Fc dat gemaakt zal worden (farmacokinetiek) na toediening van MVA-hIL7-Fc via het bloed waarbij op gezette tijden, tijdens het experiment, bloed zal worden afgenomen om te meten of het geproduceerde hIL7-Fc leidt tot de gewenste vermeerdering en activering van bepaalde cellen (T-cellen) van het afweersysteem (binding van het hIL7-Fc aan T-cellen leidt tot het actief maken van deze cellen en dat kunnen we meten).

Deze therapie met MVA-hIL7-Fc zal in de eerste plaats worden ingezet om mensen te behandelen die de acute fase van een sepsis hebben overleefd en last blijven houden van een slecht werkend afweersysteem. De behandeling met behulp van dit middel moet dan leiden tot herstel van de balans in het afweersysteem en dientengevolge een betere kwaliteit van leven. Het immunologische netwerk dat gereguleerd wordt door IL7 bevat een interne beveiliging waardoor via biologische terugkoppeling de T-cellen niet overactief kunnen worden. Dit draagt bij aan de veiligheid en de bruikbaarheid van het product.

#### Predicted harms

##### In what procedures will the animals typically be used

De dieren zullen via een injectie in de bloedbaan een enkele dosis van MVA-hIL7-Fc in het bloed ontvangen (< 5 minuten). Voor en na de toediening zal op gezette tijden bloed worden afgenomen. Zowel injectie van MVA-hIL7-Fc als bloedafnames zal onder sedatie worden uitgevoerd.

##### Expected impacts/adverse effects on the animals

Toediening van het hIL7-Fc gen met behulp van MVA, is nog niet eerder onderzocht in niet humane primaten. De volgende bronnen van ongerief kunnen aanwezig zijn: 1) Reactie op de toediening van MVA-hIL7-Fc. Hoewel er minimale bijwerkingen van tijdelijke aard voor de individuele componenten zijn beschreven in mens en niet humane primaten en er geen bijwerkingen van het MVA-hIL7-Fc is beschreven bij muizen geen kan er toch een onverwachte response zijn waarop we alert moeten zijn. 2) Er kunnen bijwerkingen van de sedatie zoals desoriëntatie en misselijkheid. Om aspiratie na overgeven te voorkomen worden de dieren overnacht gevast.

##### Reasons for the planned fate of the animals after the procedure

In de huidige studie zullen 4 Java apen een eenmalige toediening van MVA-hIL7-Fc krijgen waarna er een tijdelijke productie (< 2 weken) van het hIL7-Fc eiwit zal plaatsvinden. Er zal slecht op gezette tijdstippen bloed worden afgenomen voor het bepalen van hIL7-Fc concentraties in het bloed en het stimulerende effect op cellen van het afweersysteem. Deze procedures, het toedienen van het nieuwe middel en het op zette tijden bloed afnemen, valt onder licht ongerief. Echter de frequentie van bloedafnames (5x) in de eerste 24 uur wordt ingeschaald als matig ongerief. Dus de mate van ongerief wordt ingeschaald op matig. Tevens is dit middel, MVA-hIL7-Fc, als zeer veilig geregistreerd bij het bureau voor genetisch gemodificeerde organismen (GGO; classificatie van DM-I, de laagste, meest veilige GGO-classificatie). Op basis van deze twee overwegingen kunnen de dieren mogelijk na dit experiment nog worden ingezet in een ander experiment.

### 1. Replacement

Er is geen proefdier-vrij alternatief om de complexe interactie van deze therapie met de verschillende afweercellen goed te kunnen bestuderen. Daarvoor is een intact afweersysteem in een dier noodzakelijk. Het huidige middel (MVA-hIL7-Fc) is alleen nog maar getest in muizen waar het veilig en effectief is bevonden. Nieuwe behandelingen die een effect hebben op het afweersysteem dienen, voor dat ze gebruikt gaan worden bij mensen en naast dat ze getest zijn in knaagdieren, ook in een ander (niet een knaagdier) relevante diersoort getest te worden. Deze soort moet zowel gevoelig zijn voor het effect van de nieuwe therapie als voor de mogelijke bijwerking. Niet humane primaten, waaronder de Java apen, zijn qua complexiteit, immunologie en genetische opmaak vergelijkbaar met de mens en zeer relevant om behandelingen te testen die een effect hebben op het afweersysteem. Speciaal in relatie tot de componenten die in het huidige middel worden gebruikt om het afweersysteem te herstellen, het hIL7 en het daaraan gekoppelde Fc eiwit, is de niet humane primate, waaronder de Java aap, erg gelijkend op die van de mens. Een ander argument is dat de middelen die wij nodig hebben om het effect van de behandeling te analyseren, zowel voor het bepalen van de concentratie van het hIL7-Fc in het bloed (farmacokinetiek) als voor de effecten op het immuunsysteem (proliferatie en activatie van afweercellen), vooral zijn ontwikkeld voor de analyse bij mensen. Door de evolutionaire verwantschap met mensen kunnen wij juist deze stoffen ook inzetten bij de analyse van de effecten op het afweersysteem van niet humane primaten. Er wordt specifiek voor de Java aap gekozen omdat het effect van hIL7 in Java apen een beter effect hadden dan in resus apen. Daarbij kan ook nog vermeld worden dat de verplichte toxicologische proeven die uitgevoerd worden (niet bij ons instituut) om de veiligheid van dit middel te onderbouwen zal worden uitgevoerd in Java apen en het daarom relevant is de huidige pilotstudie in dezelfde soort uit te voeren.

### 2. Reduction

In het huidige experiment zal één dosis worden gebruikt. Om de variatie tussen verschillende dieren te ondervangen om zo een realistische inschatting te maken van hoeveelheden IL7-Fc die gemaakt gaan worden en het effect wat dit zal hebben op het immuunsysteem zullen 4 gezonde Java apen worden ingezet. Daar dit een studie is waarbij we het principe willen aantonen ("Proof of Concept" studie) dat toediening van MVA-hIL7-Fc de bedoelde effecten laat zien in afwezigheid van onverwachte bijwerkingen, zal in het huidige experiment in Java apen worden ingezet van één geslacht, wat het gebruik van het aantal dieren vermindert.

### 3. Refinement

De dieren zullen bij de toediening van MVA-hIL7-Fc goed in de gaten worden gehouden om tijdig te kunnen ingrijpen bij onverwachte acute verschijnselen. Het aantal bloedafnames en de hoeveelheid afgenomen bloed wordt tot een minimum beperkt. Pijnstilling, welke geen invloed heeft op de werking van het MVA-hIL7-Fc, wordt toegepast bij afwijkingen op de plek van injectie en in alle andere gevallen waar nodig. Welzijn: Tijdens de studie zullen de dieren dagelijks worden geobserveerd door gekwalificeerde en ervaren diervverzorgers met behulp van een digitale scorelijst. Mochten er veranderingen optreden in gedrag, eetlust, of ontlasting, dan worden de dierenarts en de onderzoeker hiervan op de hoogte gesteld, waarna de dieren adequaat zullen worden behandeld.

### Explain the choice of species and the related life stages

De werking van dit nieuwe middel is vooraf getest in knaagdieren en veilig en werkzaam bevonden. Echter, alleen het afweersysteem van niet humane primaten, waaronder de Java apen, bezit een complexiteit en bijbehorende regulatie, die vergelijkbaar is aan die van de mens waardoor het een zeer relevant model is om behandelingen te testen die een effect hebben op het afweersysteem.

Speciaal in relatie tot de componenten die in het huidige middel worden gebruikt om het afweersysteem te herstellen, het hIL7 en het daaraan gekoppelde Fc eiwit, is de niet humane primate, waaronder de Java aap, erg gelijkend op die van de mens. Een ander argument is dat de middelen die wij nodig hebben om het effect van de behandeling te analyseren, zowel voor het bepalen van de concentratie van het hIL7-Fc in het bloed (farmacokinetiek) als voor de effecten op het immuunsysteem (proliferatie en activatie van afweercellen), vooral zijn ontwikkeld voor de analyse bij mensen. Door de evolutionaire verwantschap met mensen kunnen wij juist deze stoffen ook inzetten bij de analyse van de effecten op het afweersysteem van niet humane primaten. Er wordt specifiek voor de Java aap gekozen omdat het effect van hIL7 in Java apen een beter effect hadden dan in resus apen. Daarbij kan ook nog vermeld worden dat de verplichte toxicologische proeven die uitgevoerd worden (niet bij ons instituut) om de veiligheid van dit middel te onderbouwen zal worden uitgevoerd in Java apen en het daarom relevant is de huidige pilotstudie in dezelfde soort uit te voeren.

**Voor een beoordeling achteraf geselecteerd project**

Project geselecteerd voor BA? Yes (1)  
 Termijn voor RA 31-12-2022  
 Reden voor beoordeling achteraf Bevat ernstige procedures  
 Maakt gebruik van niet menselijke primaten Yes (1)  
 Andere reden

**Tab Purpose of the project**

Doel(en) van het project

Translational and applied research: Human Immune Disorders [PT28]

**Tab Expected harms**

*What species and numbers of animals are expected to be used? What are the expected severities and the numbers of animals in each severity category (per species)?*

Estimated numbers per severity				
<i>Please fill in all categories for selected species with whole numbers (0 or higher)!</i>				
Species	Non-recovery	Mild	Moderate	Severe
Cynomolgus monkey (Macaca fascicularis) [A20]			4	
Choose a species				
Choose a species				
Choose a species				

**Tab Fate of animals kept alive**

*What will happen to the animals kept alive at the end of the procedure?*

Estimated numbers per severity			
<i>Please fill in all categories for selected species with whole numbers (0 or higher)!</i>			
Species	Reused	Returned	Rehomed
Cynomolgus monkey (Macaca fascicularis) [A20]	4		
Choose a species			
Choose a species			

