

AMBITIEVERKLARING
STAPPENPLAN IMMUNOLOGISCH
ONDERZOEKSVELD IN NEDERLAND:
STREEFBEELD 2.0

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave	2
Voorwoord	3
Totstandkoming van dit document	5
Unieke aspecten van de immunologie in relatie tot diersmodellen en niet-diersmodellen.....	6
Stappenplan Immunologisch Onderzoeksveld in Nederland: streefbeeld 2.0	7
1. Zorg voor goede communicatie en schep heldere en realistische verwachtingen, zowel richting onderzoekers als het brede publiek, politiek en patiënten. Betrek alle belanghebbenden.	8
2. Heroverweeg terminologie: “humane meetmodellen” i.p.v. “proefdiervrije modellen”.	9
3. Start de dialoog vanuit een gezamenlijke, breed gedragen ambitie. We streven naar excellente wetenschap met minder of geen gebruik van proefdieren.	9
4. Maak optimaal gebruik van de bestaande expertise op het gebied van ontwikkeling van ziektemodellen.	10
5. Blijf financiële middelen beschikbaar stellen voor de ontwikkeling en validatie van <i>proefdiervrije</i> meetmodellen	11
6. Integreer ontwikkeling van proefdiervrije modellen in wet- en regelgeving en beleid.	12
7. Faciliteer onderwijs m.b.t. een breed scala aan immunologische modellen aan jonge onderzoekers, zowel zonder als met proefdieren.	12
Samenvatting	14
Ambitieverklaring Streefbeeld Immunologie 2.0	14
Appendix	15

Advies van de Nederlandse Vereniging voor Immunologie (NVVI)

Prof. dr. Jan A.M. Langermans
Prof.dr. Jon D. Laman
Prof. dr. Rudi W. Hendriks
Dr. Monique C.J. Wolvekamp

Voorwoord

Voor u ligt de ambitieverklaring “Stappenplan immunologisch onderzoek in Nederland”.

Het belang van het immuunsysteem in gezondheid en ziekte wordt benadrukt door het feit dat van alle kandidaat geneesmiddelen die nu in klinische trials worden onderzocht, meer dan 25% gericht is op de afweer. Dit betreft zowel middelen die gericht zijn op het versterken en/of trainen van de immuunrespons (vaccinatie en kanker) als middelen die de activiteit van het immuunsysteem intomen (bij allergie en auto-immuunziekten). De ontwikkeling van veel nieuwe middelen is afhankelijk van excellent fundamenteel en toegepast immunologisch onderzoek. Een gedetailleerd begrip van het immuunsysteem is cruciaal voor de ontwikkeling van veilige vaccinatie strategieën, voor innovatieve immunotherapie van kanker, verbetering van orgaantransplantatie, en voor het doorgronden van afwijkingen in de immuunrespons, zoals bij allergie, auto-immuunziekten en kanker van bloedcellen.

Binnen de Nederlandse Vereniging voor Immunologie (NVVI) is het afgelopen jaar gewerkt aan het ontwikkelen van een streefbeeld voor innovatie in het immunologische onderzoeksveld, waarvoor wij de mogelijkheden en barrières voor onderzoek met minimale aantallen proefdieren in kaart hebben gebracht.

Om inzicht te krijgen in de mechanismen die ten grondslag liggen aan de gezondheid van mens en dier (zowel in de vrije natuur als bij productiedieren), kent de immunologie als internationale discipline een rijke diversiteit aan zowel proefdiermodellen als proefdiervrije modellen. Bij laatstgenoemde worden immunologische processen en de effectiviteit en veiligheid van stoffen zoals vaccins bestudeerd zonder gebruik te maken van proefdieren. Er bestaan verschillende soorten proefdiervrije modellen, waarbij termen als New Approach Methodologies (NAMs), humane meetmodellen, in silico modellen en in vitro modellen verwijzen naar verschillende aspecten van deze alternatieven. Voor de duidelijkheid hanteren we in dit stuk de term 'proefdiervrije methoden' als overkoepelende benaming.

Het gebruik van dieren als proefdier en het uitvoeren van proeven met deze dieren is in Nederland en de EU strak gereguleerd. Meer dan voor welke gehouden diersoort dan ook is er wet- en regelgeving en worden er eisen gesteld aan de kwalificaties van het personeel dat de dieren verzorgt, het verzorgingssysteem waarin de dieren zitten en de experimenten die met de dieren worden uitgevoerd. Als de te verwachten opbrengst naar verwachting ook zonder dierproeven bereikt kan worden is het verboden een dierproef hiervoor uit te voeren.

Het Nederlandse immunologische onderzoek heeft wereldwijd een vooraanstaande positie. Hierbij heeft de essentiële combinatie van in vivo onderzoek in proefdieren en in vitro onderzoek in proefdiervrije modellen aantoonbaar geleid tot nieuwe geneesmiddelen en diagnostiek, voor zowel mens als dier. Binnen de immunologie is er een sterke intrinsieke motivatie om met name de meest geschikte onderzoeksmodellen te gebruiken die nodig zijn voor de beantwoording van de voorliggende wetenschappelijke vragen. Dit kunnen zowel proefdiervrije als proefdiermodellen of een combinatie hiervan zijn. Mede hierdoor dragen immunologische onderzoekers bij aan innovatie van proefdierversminderende en proefdiervrije methoden. Enkele voorbeelden hiervan zijn geavanceerde flow cytometrie (FACS) van immuuncellen in het bloed en organen, innovatieve cel- en weefselkweek technologie, waaronder ook organoïden en organ-on-a-chip modellen, nieuwe beeldvormende technieken en genoomwijde analyses op het niveau van individuele cellen (single-cell sequencing en in situ transcriptomics)

Voor veel immunologische vragen over gezondheid en ziekte is er op dit moment nog geen geschikt alternatief voor het proefdier voorhanden. Dat is zeer begrijpelijk omdat bij een immuunrespons of een immunologische aandoening bijna altijd een groot aantal organen betrokken zijn, namelijk het aangedane orgaan (bijv. de darm bij de ziekte van Crohn of de longen bij een luchtweginfectie), de drainerende lymfeklieren, de bloedstroom, de milt, hersenen en de organen waar immuuncellen worden gevormd: het beenmerg en de thymus. Het modelleren van die complexiteit van vele compartimenten plus migrerende celtypen met organoïden en organs-on-a-chip is een Herculeaanse opgave. Alhoewel nieuwe ontwikkelingen, zoals multi organ-on-a-chip en complexere organoïden nieuwe mogelijkheden en inzichten opleveren blijven op dit moment ook deze modellen slechts een beperkte afspiegeling van het complexe biologische immuunsysteem.

De ambitie van de NVVI is om de vooraanstaande positie van de Nederlandse immunologie, zowel op humaan als veterinaire gebied, te consolideren en versterken om optimaal bij te blijven dragen aan verbeterde gezondheid, preventie en therapie. Aan de basis van deze ambitie staat de wetenschappelijk optimale keuze van de beste modellen waarmee relevante onderzoeksvragen beantwoord kunnen worden. Daarbij maken we voortdurend rationeel en strategisch gebruik van combinaties van (ziekte)modellen met en zonder proefdieren.

Voor betere wetenschap met minder gebruik van proefdieren is het van groot belang om nieuwe immunologische meetmodellen te blijven ontwikkelen, die meer representatief en voorspellend zijn voor de patiënt dan een proefdiermodel. Gezien de boven beschreven uitzonderlijke complexiteit van het immuunsysteem en betrokkenheid van vele organen, staan we hierbij voor aanzienlijke uitdagingen en zullen effectieve meetmodellen waarbij geen gebruik gemaakt wordt van proefdieren niet voor elk ziektebeeld binnen afzienbare tijd haalbaar zijn.

Om het internationaal erkende immunologische toponderzoek in Nederland optimaal te kunnen gebruiken om medicijnen en therapieën te blijven ontwikkelen kunnen we vooralsnog niet helemaal zonder proefdieren. Daarom adviseren wij om te investeren in het verder innoveren van wetenschappelijk verantwoorde onderzoekmodellen die betrouwbare nieuwe inzichten bieden. Waar mogelijk zijn dit methodes zonder proefdieren, maar het kunnen ook innovatieve proefdiermodellen die gebaseerd zijn op het 3V principe (verfijning, vermindering, vervanging) zijn. Figuur 1 van het consensusdocument illustreert de huidige situatie van de beschikbare modellen voor onderzoek aan het immuunsysteem.

Door de KNAW is op 11 november 2024 een symposium georganiseerd waarin de deelnemers discussieerden over de voor- en nadelen van innovatieve technologieën zowel met diervrije modellen als met proefdiervrije modellen. Hierbij werden bijdragen geleverd door zowel immunologen als organisator of panellid, als ook door deelnemers uit het publiek, met daarbij cruciale inbreng van o.a. patiëntorganisaties, internist-immunologen en oncologen. Een van de uitkomsten was dat ondanks alle positieve ontwikkelingen op het gebied van proefdiervrije methoden, die door iedereen werden ondersteund, het immunologisch onderzoek vooralsnog niet zonder het gebruik van proefdieren kan. In dit symposium wordt de term proefdiervrij onderzoek voorgesteld waarbij uitgegaan wordt van zowel proefdiervrij onderzoek als onderzoek met een gefundeerd gebruik van minimale aantallen proefdieren.

De NVVI streeft ernaar in de komende vijf jaar belangrijke voortgang te maken op het gebied van zowel de ontwikkeling van proefdiervrije immunologische meetmethoden als de voortgang in het verminderen en verfijnen van proefdiermodellen. Gezien de hoge complexiteit van het immuunsysteem is het vooralsnog niet mogelijk om een reële termijn te noemen waarbinnen het gebruik van proefdieren binnen het immunologisch onderzoek volledig uitgefaseerd zou kunnen worden, zonder verlies van kwaliteit en bruikbaarheid van het onderzoek.

Doel van deze ambitieverklaring is om de discussie betreffende de keuze voor het meest geschikte model voor het beantwoorden van wetenschappelijke vraagstellingen actueel te houden en daarover met de onderzoekers in gesprek te blijven. Hiertoe hebben we een zevental aanbevelingen geformuleerd.

Totstandkoming van dit document

Om te komen tot een breed gedragen stappenplan binnen het immunologische onderzoeksveld hebben wij in de periode december 2023 tot en met december 2024 een serie initiatieven ontplooid, waaronder een raadpleging open voor alle 1.200 leden van de NVVI. Deze was zowel schriftelijk als mondeling in een feedbacksessie tijdens de jaarvergadering op 11-12 december 2024. Daarnaast is de conceptversie van dit document aan alle leden van de NVVI ter inzage gegeven via de NVVI website.

Unieke aspecten van de immunologie in relatie tot diermodellen en niet-diermodellen

- De immunologie is een extreem dynamisch veld, dat vele Nobelprijzen en Lasker Awards genereert (zie tabel in bijlage). Diermodellen waren bijvoorbeeld essentieel in de initiële ontwikkeling van kanker immunotherapie en van mRNA vaccins voor onder meer COVID-19.
- Deze doorbraken hebben direct en indirect een moeilijk te overschatten impact op de gezondheid van zowel mensen als dier.
- Binnen de immunologie is veel aandacht voor de ontwikkeling en toepassing van nieuwe meetmethoden/technologie voor onderzoek met minder of geen proefdieren. Het immuunsysteem heeft niet alleen een belangrijke functie in de afweer maar ook in de fysiologische ontwikkeling en processen zoals weefselherstel, metabolisme, temperatuurregulatie en gedrag van dier en mens. Het immuunsysteem vormt een mobiele eenheid van een diversiteit aan mechanismen, die bescherming en herstel bieden in elk denkbaar anatomisch compartiment. Door deze complexiteit biedt het immuunsysteem een uitdaging om betrouwbaar en integraal alleen te modelleren met immunologische meetmodellen volledig buiten levende intacte organismen. Verdere ontwikkeling en validatie van proefdiervrije modellen zullen het gebruik van proefdieren verder verminderen.
- De immunologie in Nederland houdt zich met name bezig met fundamenteel en translationeel wetenschappelijk onderzoek en minder met (wettelijk voorgeschreven) veiligheidsonderzoek.

Stappenplan Immunologisch Onderzoeksveld in Nederland: streefbeeld 2.0

De immunologie houdt zich bezig met het begrijpen van de processen die ten grondslag liggen aan de pathologieën van infectieuze en immuun gerelateerde ziekten bij zowel mens als dier. Deze kennis is essentieel voor de ontwikkeling van interventies om dergelijke ziekten te behandelen of te voorkomen. Zowel fundamenteel als toegepast immunologisch onderzoek vormen de basis voor het begrijpen van deze processen. De verkregen immunologische kennis is vaak ook belangrijk voor andere onderzoeksgebieden, zoals kanker, hart- en vaatziekten en metabole en neurologische aandoeningen.

Onderzoek in diermodellen vormt de basis van onze kennis over het immuunsysteem en de behandeling en preventie van veel ziekten. Dit wordt benadrukt door de bijdrage van diermodellen aan baanbrekend immunologisch onderzoek dat resulteerde in meer dan 110 Nobel- en Lasker. Het immuunsysteem opereert binnen een complexe interactie van talrijke processen die elkaar beïnvloeden. Alhoewel diermodellen niet alle aspecten van de menselijke immunologie en ziekten weerspiegelen zijn deze op dit moment nog essentieel voor het immunologisch onderzoeksveld en onze kennis over, en behandeling van, ziekten waarbij het immuunsysteem een belangrijke rol speelt.

Immunologisch onderzoek ontwikkelt zich snel, en nieuwe technologische en medische ontwikkelingen hebben geleid tot nieuwe immunologische meetmodellen die, afhankelijk van de wetenschappelijke vraag, diermodellen aanvullen en mogelijk (deels) kunnen vervangen. Deze proefdiervrije methodologieën maken het mogelijk om bepaalde immunologische processen in detail te onderzoeken zonder dat daar diermodellen aan te pas komen. Ondanks de snelle ontwikkelingen op dit gebied hebben ook deze methodologieën hun beperkingen en validatie van veel van deze methoden is nog noodzakelijk. Kwalitatief goed wetenschappelijk onderzoek kenmerkt zich door het gebruik van innovatieve meetmethoden die het meest geschikt zijn om de gestelde onderzoeksvragen zo goed mogelijk te beantwoorden. Voor immunologisch onderzoek betekent dit dat er diermodellen gebruikt worden als er geen andere mogelijkheid is waarmee de vraagstelling beantwoord kan worden.

Het immuunsysteem functioneert als een complex samenspel van talloze processen die elkaar beïnvloeden. Daarom is het aannemelijk te veronderstellen dat naast de ontwikkeling van proefdiervrije methoden, diermodellen vooralsnog belangrijk blijven. Deze Ambitie Verklaring of Stappenplan 2.0 heeft tot doel een realistisch beeld te geven over het gebruik van diermodellen binnen de immunologie en de mogelijke vervanging daarvan door proefdiervrije methoden. Daar waar mogelijk worden aanbevelingen gedaan voor de ontwikkeling, verbetering en implementatie van proefdiervrije methoden. De mogelijkheid om diermodellen op korte of middellange termijn volledig door proefdiervrije methoden te vervangen is op dit moment niet realistisch.

Wij willen daarbij scherpstellen dat binnen de wetenschap een *proefdierwijze* aanpak (zowel proefdiervrij onderzoek als onderzoek met een gefundeerd gebruik van minimale aantallen proefdieren) centraal staat om een wetenschappelijke vraag te beantwoorden. Zodra deze wetenschappelijke vraag zorgvuldig geformuleerd is, moet allereerst bekeken worden of deze met alleen de inzet van proefdiervrije methoden beantwoord kan worden. Alleen als dit niet het geval is kan er op een *proefdierwijze* manier vastgesteld worden welk proefdieronderzoek er nodig is om met zo weinig mogelijk ongerief en met zo min mogelijk dieren de vraag te beantwoorden. De 2V's van vermindering en verfijning geven hier richting aan.

Hoewel de focus van het Stappenplan immunologisch onderzoek ligt bij de menselijke immunologie, is er ook belangrijk immunologisch onderzoek dat gericht is op diergezondheid. Dit betreft niet alleen (landbouw)huisdieren maar ook bijv. wilde vogels, aangezien vogelgriep zowel gedomesticeerd pluimvee als wilde vogels, en inmiddels meerdere diersoorten, treft. De COVID-19 pandemie heeft het gezamenlijke belang van dier- en mensgezondheid sterk benadrukt (OneHealth concept), met daarbij het gevaar van ziekteverwekkers die van dier naar mens kunnen overspringen (zoönose). In dergelijke gevallen zijn diermodellen in combinatie met proefdiervrije modellen belangrijk om de gezondheid van zowel mens als dier te bevorderen. Om de gezondheid van dieren te verbeteren, wordt veelal het doeldier zelf als model gebruikt.

De volgende zeven aanbevelingen worden gedaan:

1. Zorg voor goede communicatie en schep heldere en realistische verwachtingen, zowel richting onderzoekers als het brede publiek, politiek en patiënten. Betrek alle belanghebbenden.

Binnen het immunologische onderzoeksveld wordt experimentele kennis over het algemeen gedeeld via wetenschappelijke publicaties en bijeenkomsten. Hiermee wordt echter niet het brede publiek of de politiek bereikt. Om duidelijk te maken waarom er onderzoek wordt gedaan met proefdieren, maar dat er ook gewerkt wordt aan meer verfijnde diermodellen en alternatieve immunologische meetmodellen zonder proefdieren, is een goede en brede communicatie vanuit de immunologische onderzoeksgemeenschap essentieel. Deze communicatie moet gericht zijn op het brede publiek, patiënten en de politiek en moet een realistisch beeld geven van de mogelijkheden en onmogelijkheden van zowel proefdiervrije modellen als ook van proefdiervrije meetmodellen. De dialoog dient vanuit de basis te beginnen met: wat willen we als immunoloog met ons onderzoek bereiken?

We realiseren ons dat conservatisme met betrekking tot proefdiervrije innovatie ook bestaat en geadresseerd moet worden. Om de transitie naar vervanging van proefdieren daadwerkelijk te laten plaatsvinden is het van cruciaal belang hoe en door wie de boodschap wordt gecommuniceerd, zowel richting onderzoekers als naar de maatschappij. Het scheppen van een realistisch beeld over de mogelijkheden tot het inzetten van proefdiervrije methoden maar ook over het gebruik van proefdieren is daarbij van groot belang. Eén van de ontwikkelingen op dit gebied is de Transparantieovereenkomst Dierproeven, die is ondertekend door veel Nederlandse universiteiten, academische ziekenhuizen en kennisinstellingen, waarbinnen ook immunologisch onderzoek aan mens en dier wordt uitgevoerd (Transparantieovereenkomst Dierproeven - Stichting Informatie Dierproeven). Het doel van deze overeenkomst is om de samenleving optimale openheid te geven als het gaat om dierproeven, het ontwikkelen van nieuwe immunologische meetmethoden zonder proefdieren, wat er wordt onderzocht, en waarom dit de gezondheid van zowel mens als dier ten goede komt. Het genuanceerd publiceren van voorbeelden van belangrijke ontwikkelingen die hierbij een rol hebben gespeeld in voor het brede publiek toegankelijke media kan hierin een belangrijke functie vervullen.

Het is belangrijk dat de NVVI in overleg blijft met organisaties als Transitie Proefdiervrije Innovatie (TPI), Stichting Proefdiervrij en het Centrum voor Proefdiervrije Biomedische Translatie waarbij in een open dialoog eigen standpunten kunnen worden ingebracht. Gezamenlijke communicatie over wat wel en nog niet mogelijk is binnen het immunologisch onderzoek kan hierbij de polarisatie verminderen (zie bijvoorbeeld Homberg et al. In Frontiers of Veterinary Science (doi: 10.3389/fvets.2024.1303744)). Het is daarnaast van belang dat in deze discussie ook patiënten en patiëntenverenigingen betrokken worden.

De immunologische onderzoek gemeenschap streeft ernaar om het proefdiergebruik op termijn uit te faseren, zonder verlies van kwaliteit en bruikbaarheid van het onderzoek. Echter, gezien de complexiteit van het immuunsysteem en het immunologisch onderzoek en om geen onrealistische verwachtingen te scheppen is het op dit moment niet mogelijk om hier een termijn voor te noemen.

2. Heroverweeg terminologie: “humane meetmodellen” i.p.v. “proefdiervrije modellen”.

Het is cruciaal dat alle belanghebbenden worden meegenomen in de transitie vervanging van proefdieren in het immunologisch onderzoek. Dat houdt in dat alle betrokkenen het vertrouwen hebben dat de discussie niet selectief gevoerd wordt, maar juist inclusief. Eerdere communicatie en discussie over het verminderen of vervangen van proefdieren (“Nederland in 2025 wereldleider proefdiervrije innovatie”) heeft bijgedragen aan de polarisatie van het debat over het gebruik van proefdieren en proefdiervrije innovaties, waardoor partijen juist tegenover elkaar komen te staan in plaats van de handen ineenslaan om samen te werken. Om de inclusiviteit en objectiviteit te bevorderen is het van belang dat de terminologie in het debat met zorg wordt gekozen.

In gesprekken met belanghebbenden kan door het gebruik van termen zoals “transitie” en “proefdiervrij” het beeld ontstaan dat de overgang naar proefdiervrije methoden al een voldongen feit is, ongeacht of hiervoor de juiste argumenten worden gegeven. Het gebruik van bijvoorbeeld “immunologische of humane meetmodellen” in plaats van “proefdiervrije modellen” legt de nadruk op wat we willen bereiken en niet zozeer op wat we willen uitsluiten. Hiervoor is een heldere en zorgvuldige communicatie een vereiste met een duidelijk omschreven gemeenschappelijk doel, zoals ook hieronder wordt beschreven in punt 3.

3. Start de dialoog vanuit een gezamenlijke, breed gedragen ambitie. We streven naar excellente wetenschap met minder of geen gebruik van proefdieren.

Het streven naar innovatie voor immunologisch onderzoek is een ambitie waar veel partijen achter staan. In *proefdierwijze* wetenschap worden proefdierexperimenten al lang gebruikt om nieuwe inzichten te verkrijgen en behandelmethoden te ontwikkelen. Er is steeds veel aandacht voor zowel de beperkingen als de ethische implicaties van het gebruik van proefdieren en er is een groeiende behoefte om alternatieven hiervoor te vinden. Het gebruik van proefdieren in wetenschappelijk onderzoek is een complex en vaak emotioneel geladen onderwerp. Het vinden van een evenwicht tussen ethische overwegingen en wetenschappelijke vooruitgang is uiterst belangrijk, en staat derhalve centraal in de EU richtlijn en de Wet op de Dierproeven.

Er zijn (nog) geen proefdiervrije meetmodellen die de volledige complexiteit van immuunreacties bevatten en proefdiergebruik overbodig maken. Op dit moment kan er geen reële voorspelling worden gedaan wanneer dit wel het geval zal zijn. Tegelijk benadrukken we dat proefdiermodellen ook tekortkomingen hebben en niet op alle fronten goed modelleren voor de mens. Het uitgangspunt van de NVVI is om topkwaliteit immunologisch onderzoek ten behoeve van gezondheid van mens en dier uit te voeren met zo min mogelijk of geen proefdieren. Dit moet het uitgangspunt van de dialoog zijn.

Om polarisatie in het debat over proefdiergebruik te voorkomen en een gezamenlijke ambitie om *proefdierwijze* innovatie te realiseren is er een open en transparante dialoog tussen wetenschappers,

artsen, industrie, dierenrechtenorganisaties, overheden, maatschappelijke organisaties en patiënten-organisaties nodig. Hierbij is het van belang om te benadrukken dat het streven naar het verminderen of uitfasen van proefdieronderzoek nooit afbreuk mag doen aan ons vermogen om betekenisvolle inzichten te verkrijgen in de ontwikkeling en behandeling van infectieziekten, allergie, autoimmuunziekten, chronische ontsteking, en van kanker. Of in het kort: *“Excellente wetenschap met, waar mogelijk, minder of geen gebruik van proefdieren”*.

Het is belangrijk om te benadrukken dat proefdierexperimenten ook vaak essentieel zijn bij het valideren van de veiligheid en effectiviteit van proefdiervrije meetmodellen. Daarom is het belangrijk ruimte te bieden voor nuance in de dialoog en om te werken aan een integrale aanpak die rekening houdt met alle aspecten van proefdiergebruik en *proefdiervrije* innovatie.

Om een gezamenlijk Stappenplan Immunologie richting vermindering en uiteindelijk uitfasering van proefdieronderzoek te realiseren, moet er geïnvesteerd worden in innovatieve technologieën en onderzoeksmethoden. Dit betekent dat er voldoende tijd en middelen moeten worden geïnvesteerd in zowel de ontwikkeling van proefdiervrije meetmodellen, waaronder in vitro-onderzoek (kweekmodellen, organoïds, organ-on-a-chip, etc.), computermodellering en klinische studies in vrijwilligers, als ook in innovatieve proefdiermodellen (verfijning, vermindering). Ook is het belangrijk om bewustzijn te creëren en te verhogen over de mogelijkheden van deze *proefdiervrije* innovaties, zowel bij onderzoekers als binnen opleidingsprogramma's. De NVVI speelt hierbij een belangrijke rol: tijdens de jaarlijkse tweedaagse NVVI Spring meeting (200-300 deelnemers) moet aan dit onderwerp aandacht besteed worden, evenals tijdens het tweedaagse Winter meeting van de NVVI (500-600 deelnemers). Maar ook op Europese schaal, als onderdeel van de *European Federation of Immunological Societies* zal de NVVI kansen moeten benutten om de dialoog over proefdiervrije innovatie verder te brengen.

Samenvattend, het streven naar *proefdiervrije* innovatie voor immunologisch onderzoek is een ambitieus doel dat vereist dat we samenwerken en ons bewust zijn van de uitdagingen en mogelijkheden. De NVVI beschouwt het als een van haar prioriteiten om deze dialoog te faciliteren en samen met alle belanghebbenden te werken aan een betere toekomst voor zowel patiënten als proefdieren.

4. Maak optimaal gebruik van de bestaande expertise op het gebied van ontwikkeling van ziektemodellen.

In het kader van de transitie naar *proefdiervrije* innovatie voor immunologisch onderzoek is het van belang de op dit moment beschikbare proefdiermodellen en proefdiervrije modellen goed in beeld te hebben, om de daarbij behorende expertise te kunnen inventariseren. Omdat immunologie binnen verschillende onderzoekgebieden een belangrijke rol speelt is het van belang om ook andere onderzoeksvelden hierin te betrekken.

Binnen de Nederlandse immunologie zijn vele initiatieven gaande omtrent het gebruik en de ontwikkeling van proefdiervrije modellen waarbij geen proefdieren worden gebruikt voor de gezondheid van mens en dier. Nederland heeft hierin een internationaal vooraanstaande positie.

Figuur 1 biedt een overzicht van verschillende meetmodellen zoals toegepast in de immunologie. Voorbeelden van de vele innovaties van diermodellen zijn: Het gebruik van ongewervelde diersoorten zoals fruitvlieg en wormen (*C. elegans*); de toepassing van gehumaniseerde muismodellen; en training van het immuunsysteem van de muis door darmmicrobiota van wilde muizen, waardoor de vergelijkbaarheid met de mens sterk toeneemt.

Voor veel immunologische ziekten (zoals infectie, ontsteking, allergie, kanker) in de mens en in dieren is nog geen geschikt alternatief voor het proefdier voorhanden. Door kennis te delen vanuit onderzoeksgroepen die werken met proefdieren en onderzoeksgroepen die werken aan proefdiervrije modellen, kunnen nieuwe immunologische/humane meetmodellen en/of verfijnde proefdiermodellen sneller worden ingezet of doorontwikkeld. Programma's van NWO zoals "*Meer kennis met minder dieren*" zijn goede initiatieven waardoor bijvoorbeeld het uitvoeren van een systematische review kan worden gefinancierd over al bestaande literatuur waarin dierexperimenteel onderzoek wordt beschreven. Dit geeft gebundelde kennis over proefdiermodellen en eventueel geschikte immunologische meetmethoden zonder proefdieren, die vervolgens breder gedeeld kunnen worden via een publicatie. Het zo breed mogelijk toepassen van Open Science is hierbij uiterst belangrijk. Een ander hulpmiddel hierbij zijn o.a. de websites van het 3Rs Centre Utrecht (Universiteit Utrecht) en de NC3R (GB) met uitgebreide databases en voorbeelden. Onder verfijning van proefdieronderzoek valt ook verbeterde translatie van bestaande diermodellen. Recente ontwikkelingen tonen aan dat bijvoorbeeld verfijning middels semi-naturalistische huisvesting en verrijking ook leidt tot een beter (gezonder) proefdiermodel waardoor de resultaten van het onderzoek leiden tot verhoogde translatie van dier naar mens.

Het is daarbij van groot belang voor het welzijn van patiënten en dieren dat de financiering van humane meetmodellen gelijke tred houdt met die van verbetering en verfijning van diermodellen.

5. Blijf financiële middelen beschikbaar stellen voor de ontwikkeling en validatie van *proefdiervrije* meetmodellen

Er zijn verschillende veelbelovende proefdiervrije modellen ontwikkeld om een aantal aspecten van het immuunsysteem te bestuderen. Het beschikbaar komen van nieuwe financiële middelen, bijvoorbeeld zoals eerder door het Nationaal Groeifonds en de oprichting van het Centrum voor Proefdiervrije Biomedische Translatie (Utrecht), zal deze ontwikkeling verder versnellen. Validatie en standaardisatie van de meetmodellen zijn daarbij cruciaal en maken het mogelijk om studies in verschillende laboratoria te kunnen herhalen en toepassen.

Een van de uitdagingen op dit moment is het verkrijgen van voldoende financiering voor deze validatie en standaardisatie. Het is daarbij belangrijk om ook rekening te houden met de wensen van bedrijven, zodat er kan worden toegewerkt naar een natuurlijke en complementaire samenwerking. Ook goed overleg met de regelgevende autoriteiten, zoals de EMA, is hierbij belangrijk.

Bij onderzoek naar het ontwikkelen van methodieken zonder gebruik van proefdieren is het belangrijk rekening te houden met de uiteindelijke toepassing hiervan voor toelating van nieuwe geneesmiddelen en therapie op de markt. Dit om te voorkomen dat een model wordt ontwikkeld dat niet geschikt is voor mogelijke eindgebruikers, bijvoorbeeld omdat het te ingewikkeld, niet reproduceerbaar genoeg of te duur is, waardoor er niet verder in geïnvesteerd wordt omdat de resultaten niet voldoende betrouwbaar zijn. Belangrijke obstakels die moeten worden weggenomen zijn: onduidelijkheid over het validatieproces, uiteenlopende belangen van onderzoekers en eindgebruikers en de duur van het validatieproces. Deze kunnen leiden tot veel risico's voor zowel onderzoekers als eindgebruikers om een model door te ontwikkelen of te gebruiken. Omdat zowel proefdiermodellen als proefdiervrije innovaties slechts een deel van de biologie nabootsen, is het betrekken van eindgebruikers bij het validatieproces van groot belang. Hun input kan ervoor zorgen dat de innovatie voldoet aan de behoeften en dat deze toepasbaar is voor specifieke onderzoeksvragen.

Een oplossing om deze kloof te overbruggen is om additionele financiering beschikbaar te stellen voor de validatie van bestaande proefdiervrije modellen (naast het ontwikkelen van nieuwe innovaties). Hierbij is het van belang om dit zo veel mogelijk in samenwerking te doen met het bedrijfsleven. Bij voorkeur worden waar nodig ook regelgevende instanties in een vroeg stadium bij dit proces betrokken, zodat het proces van acceptatie van deze nieuwe innovaties overzichtelijker is en versneld wordt. Het is te verwachten dat validatie van proefdiervrije modellen het gebruik van deze modellen door bedrijven en onderzoeksinstituten zal stimuleren, waardoor het gebruik van proefdieren voor vergelijkbare doeleinden zal afnemen.

Naast de ontwikkeling en validatie van proefdiervrije modellen is het belangrijk om ook financiële middelen te (blijven) verstrekken aan verfijning en verbetering van bestaande proefdiermodellen.

6. Integreer ontwikkeling van proefdiervrije modellen in wet- en regelgeving en beleid.

Wettelijk voorgeschreven toxiciteit- en veiligheidsstudies behoren niet tot het directe aandachtsgebied van de NVVI en het Nederlands wetenschappelijk immunologisch onderzoek. Toch behoeven ook deze studies in het kader van dit stappenplan aandacht. Tot voor kort was het verplicht alle medicijnen te testen op mogelijke toxiciteit in dieren. Recent is het mogelijk gemaakt om dierstudies voor formele toxiciteitsstudies te vervangen door nieuwe testmethoden zonder gebruik van proefdieren, mits deze gevalideerd zijn en daadwerkelijk betrouwbare resultaten opleveren. Dit is een belangrijke verandering in de regelgeving die het mogelijk maakt om een vermindering in het gebruik van proefdieren voor wettelijk voorgeschreven studies tot stand te brengen. Deze verschuiving zal niet van vandaag op morgen gerealiseerd worden, aangezien proefdiervrije meetmethoden nog in ontwikkeling zijn en nog gevalideerd moeten worden voordat ze door de regelgevende autoriteiten erkend kunnen worden als valide vervanging.

Door aanpassing van voorschriften in internationale regelgeving is het mogelijk om een paradigmaverschuiving in het wettelijk voorgeschreven onderzoek te realiseren, waarbij proefdieren niet langer standaard zijn. Hierbij is een goede samenwerking tussen onderzoekers, regelgevende autoriteiten en de overheid essentieel. Hierbij moet wel gerealiseerd worden dat het wettelijk verplichte onderzoek slechts een deel van het dierexperimentele onderzoek betreft.

7. Faciliteer onderwijs m.b.t. een breed scala aan immunologische modellen aan jonge onderzoekers, zowel zonder als met proefdieren.

Om in bredere zin meer kennis en bewustwording binnen de onderzoek gemeenschap te genereren betreffende (nieuwe) proefdier- en proefdiervrije meetmodellen is het noodzakelijk om onderwijs op dit gebied te ontwikkelen en up-to-date te houden. Om aankomende onderzoekers al aan de start van hun wetenschappelijke carrière bewust te maken van bestaande onderzoeksmodellen en de ontwikkelingen hierin is het aan te bevelen binnen opleidingen, zoals Biomedische en (Bio)Farmaceutische Wetenschappen aan de verschillende universiteiten waarin studenten opgeleid worden tot onderzoekers, specifiek aandacht te besteden aan bestaande innovatieve onderzoeksmodellen zoals 3D-celkweken, organoïden en organs-on-a-chip, maar ook aan innovatieve proefdiermodellen voor onderzoek naar ziekteprocessen en nieuwe geneesmiddelen. Dit vindt al plaats bij verschillende opleidingen maar kan verder uitgebouwd worden.

Voor jonge onderzoekers zoals promovendi kunnen cursusdagen en symposia worden georganiseerd, door de NVVI waarin innovatieve onderzoeksmodellen in de brede zin op het gebied van de immunologie worden besproken, zoals nu bijv. al gebeurt door de Netherlands Respiratory Society met een jaarlijks 'Advanced Technology in Lung Research' Symposium. Dit kan zowel verfijnde proefdiermodellen als innovatieve immunologische proefdiervrije modellen betreffen. Belangrijk daarbij is te benadrukken dat de keuze voor een bepaald model afhangt van de onderzoeksvraag en de translatie van de onderzoeksgegevens naar de mens of het doeldier. Naast jonge onderzoekers is het belangrijk ook de gevestigde wetenschappers op de hoogte te brengen en te houden van de verschillende initiatieven op het gebied van modelontwikkeling. Door middel van webinars, en symposia kunnen nieuwe onderzoeksmodellen worden gedeeld. Ook publicaties bereiken een brede doelgroep van internationale wetenschappers, wat aangeeft dat de Nederlandse immunologie een rol speelt bij het uitdragen van kennis over proefdiermodellen en alternatieven. Om dit structureel te implementeren zullen universiteiten en onderzoeksinstituten, mede door financiering vanuit de overheid, moeten inzetten op het ontwikkelen van volledige onderwijsprogramma's binnen dit thema.

Als onderzoekers op deze manier gefaciliteerd worden het meest geschikte model te identificeren en te gebruiken, zal er door nieuwe ontwikkelingen waar mogelijk een model zonder proefdieren worden gekozen. Zo zal het gebruik van proefdieren voor immunologisch onderzoek natuurlijkerwijs verminderen, zal het Nederlandse immunologische onderzoek tegelijkertijd tot de wereldtop blijven behoren en kan Nederland voorloper worden op *proefdiervrij* onderzoek.

Samenvatting

Ambitieverklaring Streefbeeld Immunologie 2.0

- Na een open oproep van de NVVI is dit Streefbeeld Immunologie 2.0 tot stand gekomen met de inbreng van immunologen uit verschillende disciplines en in verschillende fasen van hun carrière. Inbreng is geleverd via online meetings, schriftelijke reacties en een open consultatie tijdens de wintermeeting van de NVVI in december 2024.
- De conceptversie van het Streefbeeld 2.0, waarin een zevental aanbevelingen zijn uitgewerkt, is ter beschikking gesteld aan alle leden van de NVVI via de website met een mogelijkheid om te reageren.
- Bij het schrijven van dit Streefbeeld Immunologie 2.0 zijn belangrijke elementen uit het eerste Streefbeeld Immunologie meegenomen.
- Het bestuur van de NVVI ondersteunt solide wetenschappelijke initiatieven in het kader van de 3 V's van zowel humane meetmodellen als vooralsnog onmisbare proefdiermodellen.
- De Nederlandse immunologie staat internationaal hoog aangeschreven en speelt een belangrijke rol in de ontwikkeling van nieuwe medicijnen en therapieën. De NVVI beoogt die positie te consolideren en uit te breiden. Daartoe is het cruciaal dat immunologen over de best mogelijke benaderingen en technologie kunnen beschikken om de grootste wetenschappelijke waarde te creëren voor mensen en dieren. Uitgangspunt is altijd de wetenschappelijke vraag en het hierbij passende meest geschikte onderzoek model, waarbij de uniforme Europese wetgeving een adequaat ethisch kader aangeeft.
- Veel succesvolle onderzoeksgroepen in de immunologie en immuno-oncologie combineren diermodellen met humane meetmodellen. Deze combinatie leidt aantoonbaar tot verbeterde behandeling, effectieve vaccinatie, en nieuwe geneesmiddelen waaronder immunotherapie van kanker, allergie en autoimmunitet.
- Het Streefbeeld Immunologie 2.0 volgt het zeer grondige Streefbeeld cardiovasculaire proefdier(vrije) innovatie, en het onderliggende consensus artikel door Van der Velden et al. (Cardiovascular Research, 2022 <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab370>).

Appendix

	Animal models 	Human 	Human In vitro 
Models to study the immune system in health and immune disease			
Cellular (pathological) mechanisms	☒	☒	☒
Drug studies (toxicity and effectivity)	☒	☒	☒
Organ-organ interactions	☒	☐	☐
Cell-cell interactions	☒	☒	☒
Kinetics and initiation of immune pathology	☒	☐	☐
Organ-specific immune biology	☒	☐	☒
Behavior	☒	☐	☐
In vivo imaging	☒	☒	☒
Genome-wide (single) immune cell characterization	☒	☒	☒
	Animal models 	Human 	Human In vitro 
Tools to refine and reduce animal use			
High throughput analysis	☒	☐	☒
Genome editing	☒	☐	☒
Ex vivo human tissue studies	☐	☒	☐
Biobanking	☒	☒	☒
Data and registries	☒	☒	☒
Preclinical trials	☒	☐	☐
Computational modeling AI	☒	☒	☒
Sequential in vivo imaging	☒	☒	☐

Fig. 1. Beschikbare modellen voor immunologische analyses (aangepast naar Van der Velde et al, doi.org/10.1093/cvr/cvab370)

Table 1. Nobel prizes awarded for physiology or medicine, in the field of immunology

Laureates *)	Year	Research title	Animals used
Emil von Behring	1901	Serum therapy, especially in its application against diphtheria	Cow, guinea pig, horse, rabbit, rat
Robert Koch	1905	Transmission and treatment of tuberculosis	Guinea pig, mouse, rat
Ilya Mechnikov, Paul Ehrlich	1908	Immunity in infectious disease	Guinea pig, mouse, birds, primates
Alexander Fleming, Ernst Chain, Howard W Florey	1945	Discovery of penicillin	Mouse
Max Theiler	1951	Yellow fever vaccine	Chicken, mouse, primates
Frank M Burnet, Peter Medawar	1960	Acquired immunological tolerance	Cow, mouse
Baruj Benacerraf, Jean Dausset, George D Snell	1980	Histocompatibility antigens and their mechanism of action	Guinea pig, mouse
Niels Jerne, George JF Köhler, Cesar Milstein	1984	Techniques of monoclonal antibody formation	Mouse, rat
Susumu Tonegawa	1987	Genetic principle of the generation of antibody diversity	Mouse
Jospeh E Murray, E Donnall Thomas	1990	Organ transplantation techniques	Dog, mouse, rabbit
Peter C Doherty, Rolf M Zinkernagel	1996	Immune system detection of virus-infected cells	Mouse, rat
Jules Hoffman, Bruce Beutler, Ralph Steinman	2011	Innate and adaptive immunity: Toll-like receptors and dendritic cells	Mouse
Tasuko Honjo, James P Allison	2018	Cancer therapy by checkpoint inhibition	Mouse
Katalina Kalikó, Drew Weiss	2023	mRNA vaccines (against COVID-19)	Mouse

*) In total 115 Nobel prizes have been awarded between 1901 and 2024, whereby 101 prizes used animals in their research. Only examples in the field of Immunology are shown.

Source: <https://www.animalresearch.info/en/medical-advances/nobel-prizes/>