

AMBITIEVERKLARING

STAPPENPLAN IMMUNOLOGISCH ONDERZOEKSVELD
IN NEDERLAND

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave	2
Voorwoord.....	3
Totstandkoming van dit document.....	4
Samenvatting Ambitieverklaring.....	5
Inleiding.....	6
Ambitieverklaring Immunologisch Onderzoeksveld	8
1. Start de dialoog vanuit een gezamenlijke, breed gedragen ambitie: excellente wetenschap met veel minder, verfijnd gebruik of geen gebruik van proefdieren.....	8
2. Maak optimaal gebruik van de bestaande kennis en expertise op het gebied van ontwikkeling van ziektemodellen.....	9
3. Zorg voor goede communicatie en betrek alle belanghebbenden	11
4. Blijf financiële middelen beschikbaar stellen voor de ontwikkeling en validatie van proefdiervrije meetmodellen en voor initiatieven gericht op vermindering en verfijning van proefdiermodellen.....	12
5. Integreer ontwikkeling van proefdiervrije modellen in wet- en regelgeving en beleid....	13
6. Faciliteer onderwijs op het gebied van proefdiervrije onderzoeksmodellen en verfijning van proefdiermodellen.	13
Doelstellingen en slotaanbevelingen	15
Appendix	18

Advies van de Nederlandse Vereniging voor Immunologie (NVvI)

Prof. dr. Rudi W. Hendriks, Erasmus MC Rotterdam
Prof. dr. Jan A.M. Langermans, Universiteit Utrecht (tot 31 mei 2025)
Prof. dr. Jon D. Laman, UMCG Groningen
Dr. Monique C.J. Wolvekamp, Radboud Universiteit Nijmegen
Prof. dr. Theo Geijtenbeek, Amsterdam UMC
Prof. dr. Sue Gibbs, Amsterdam UMC

Het NVvI bestuur:

Prof. Dr. Annemiek van Sriel, Radboudumc Nijmegen
Prof. Dr. Esther de Jong, Amsterdam UMC
Prof. Dr. Janneke Samsom, Erasmus MC Rotterdam
Prof. Dr. Peter Heeringa, UMCG Groningen

1 juni 2026

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 immunorespons (vaccinatie en kanker), als middelen die de activiteit van het immuunsysteem intomen (bij allergie en auto-immuunziekten). De ontwikkeling en toepassing van veel nieuwe middelen is afhankelijk van excellent fundamenteel en toegepast immunologisch onderzoek.

Immunologisch onderzoek omvat de fundamentele en toegepaste wetenschap van complexe processen op het niveau van moleculen, cellen, weefsels en het organisme. Voor het modelleren van veel van deze processen werden en worden diermodellen gebruikt. Het vakgebied van de immunologie ontwikkelt zich in hoog tempo. Hierdoor komen er steeds meer inzichten dat diermodellen beperkingen hebben en dat deze niet altijd de meest geschikte benadering vormen om wetenschappelijke vragen te beantwoorden. Nieuwe technologische en medische vooruitgang heeft geleid tot de ontwikkeling van innovatieve humane modellen, die de potentie hebben om bepaalde diermodellen te vervangen. Deze innovatieve proefdiervrije methodes, of zogenaamde ‘new approach methodologies (NAM’s)’, geven ons de mogelijkheid om bepaalde immunologische processen relevant voor ziekten en infecties bij mensen gedetailleerd te onderzoeken zonder het gebruik van dierproeven.

Samen met de Nederlandse Vereniging voor Immunologie (NVVI) is in de afgelopen jaren gewerkt aan het ontwikkelen van een routekaart die een impuls geeft aan de transitie naar het gebruik van meer proefdiervrije modellen. Daarbij zijn ook de mogelijkheden en barrières voor onderzoek met minimale aantallen proefdieren in kaart gebracht.

De ambitie van de NVVI is om optimaal kennis verwerven van het immuunsysteem, die bijdraagt aan betere gezondheid, preventie en therapie. Daarom streeft de vereniging ernaar de vooraanstaande positie van de Nederlandse immunologie, zowel op humaan als veterinair gebied, te behouden en verder te versterken. 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. Het bestuur van de NVVI ondersteunt solide wetenschappelijke initiatieven in het kader van de 3V's (verfijning, vermindering, vervanging) voor zowel humane meetmodellen als proefdiermodellen die voor bepaalde vragen momenteel onmisbaar zijn. Voor complexe immunologische processen, waarbij interacties tussen organen en het gehele organisme essentieel zijn, blijven proefdiermodellen voorlopig noodzakelijk. Bovendien kan door de ontwikkeling en inzet van innovatieve proefdiervrije modellen het gebruik van proefdieren worden verminderd. Deze modellen hebben de potentie om bepaalde diermodellen te vervangen doordat ze beter aan kunnen sluiten bij humane processen.

Het is 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 onderzoeksmodel, waarbij de uniforme Europese wetgeving een adequaat ethisch kader aangeeft. 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 onderzoekers in gesprek te blijven. De voordelen en de beperkingen van proefdiervrije en proefdiermodellen werden geanalyseerd en hiermee zijn doelen opgesteld voor zowel de nabije toekomst als de toekomst op langere termijn. Tenslotte zijn de belangrijkste belemmeringen vastgesteld voor de implementatie van proefdiervrije modellen en wordt besproken hoe met deze belemmeringen kan worden omgegaan. Hiertoe hebben we een zestal aanbevelingen geformuleerd voor de ontwikkeling, verbetering en implementatie van proefdiervrije modellen. Hierbij is het streven om de wetenschap vooruit te helpen en tegelijkertijd de wetenschappelijke afhankelijkheid van dieren te verlagen.

Totstandkoming van dit document

Het ontwikkelen van een stappenplan voor het gebruik van proefdieren en proefdiervrije innovaties binnen de immunologie vraagt om grote zorgvuldigheid, vanwege de complexe ethische afwegingen en de gevoeligheid van het maatschappelijk debat. Om te komen tot een breed gedragen stappenplan binnen het immunologische onderzoeksveld hebben wij in overleg met het Nationaal Comité advies dierproevenbeleid (NCad) in de periode december 2023 tot maart 2026 een serie initiatieven ontplooid, waaronder een klankbordgroep, input van Young NVvI en een raadpleging open voor alle 1.200 leden van de NVvI. Deze laatste was zowel schriftelijk als mondeling in een feedbacksessie op 12 december 2024, tijdens de jaarvergadering. Daarnaast is de conceptversie van dit document aan alle leden van de NVvI ter inzage gegeven via de NVvI website.

De Ambitieverklaring Immunologisch Onderzoek is geïnspireerd op het 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>).

Samenvatting Ambitieverklaring

1. Start de dialoog vanuit een gezamenlijke, breed gedragen ambitie: excellente wetenschap met veel minder gebruik, verfijnd gebruik of geen gebruik van proefdieren

Bevorder een geïntegreerde en vraaggestuurde inzet van humane studies, proefdiervrije en verfijnde proefdiermodellen, waarbij de keuze voor het onderzoeksmodel primair wordt bepaald door wetenschappelijke kwaliteit, maatschappelijke relevantie en translatie naar mens of doeldier. Hierbij zal verdere (interdisciplinaire) samenwerking moeten worden gestimuleerd, omdat verschillende werkvelden nodig zijn om innovatieve proefdiervrije technologie te ontwikkelen, optimaliseren en valideren.

2. Maak optimaal gebruik van de bestaande kennis en expertise op het gebied van ontwikkeling van ziektemodellen

Borg een brede en duurzame toegankelijke infrastructuur voor humane cellen, weefsels en onderzoeksgegevens. Door kennis te delen kunnen nieuwe proefdiervrije immunologische humane meetmodellen en verfijnde proefdiermodellen sneller en breder worden ingezet of doorontwikkeld. Hierbij speelt Open Science een cruciale rol, naast optimale toegang tot en het juiste hergebruik van humane onderzoeksdata. Positioneer de NVVI als coördinerende en verbindende factor voor kennisdeling, samenwerking en agendering van proefdiervrije en proefdiervriendelijke innovaties op nationaal en internationaal niveau.

3. Zorg voor goede communicatie en betrek alle belanghebbenden

Faciliteer heldere en consistente communicatie richting onderzoekers, beleidsmakers, patiënten en maatschappij over de mogelijkheden en beperkingen van verschillende onderzoeksmodellen, ter bevordering van draagvlak, vertrouwen en realistische verwachtingen.

4. Blijf financiële middelen beschikbaar stellen voor de ontwikkeling en validatie van proefdiervrije meetmodellen en voor initiatieven gericht op vermindering en verfijning van proefdiermodellen

Ontwikkel en borg structurele financieringsinstrumenten die zowel de ontwikkeling, validatie en implementatie van proefdiervrije modellen als de vermindering en verfijning van proefdiermodellen ondersteunen, inclusief financiering voor parallel- en validatiestudies.

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

Stimuleer validatie en standaardisatie van proefdiervrije onderzoeksmodellen en bevorder vroegtijdige afstemming met regelgevende autoriteiten en eindgebruikers om implementatie en acceptatie te versnellen. Hierbij is een goede samenwerking tussen onderzoekers, regelgevende autoriteiten en de overheid essentieel.

6. Faciliteer onderwijs op het gebied van proefdiervrije onderzoeksmodellen en vermindering en verfijning van proefdiermodellen

Veranker kennis over innovatieve onderzoeksmodellen, modelkeuze en translatie structureel in het hoger onderwijs en in postacademische training, om toekomstbestendig proefdiervrij onderzoek en vermindering/verfijning van proefdieronderzoek te waarborgen, met behoud van kwaliteit.

Inleiding

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. De immunologie is een extreem dynamisch veld, en vele wetenschappelijke doorbraken hebben direct en indirect een moeilijk te overschatten impact op de gezondheid van mens en dier (zoals ook blijkt uit de toekenning van vele Nobelprijzen en Laskerprijzen). Bij deze doorbraken hebben diermodellen vaak een belangrijke rol gespeeld. Deze waren bijvoorbeeld essentieel in de initiële ontwikkeling van kanker immunotherapie en van mRNA vaccins voor onder meer COVID-19.

Het immuunsysteem heeft niet alleen een belangrijke functie in de afweer, maar ook in de fysiologische ontwikkeling en processen zoals weefselherstel, metabolisme, temperatuur-regulatie 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 te modelleren met immunologische meetmodellen volledig buiten levende intacte organismen. In deze context, is er binnen de immunologie veel aandacht voor de ontwikkeling en toepassing van nieuwe meetmethoden en technologie voor onderzoek met minder of geen proefdieren. Verdere ontwikkeling en validatie van proefdiervrije modellen zullen het gebruik van proefdieren verminderen.

Het gebruik van dieren als proefdier en het uitvoeren van proeven met deze dieren is in Nederland en de EU strak gereguleerd. Voor het houden van dieren voor proefdieronderzoek geldt er meer wet- en regelgeving dan voor het houden van dieren voor welk ander doel dan ook. Er worden strikte 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. In de EU regelgeving is opgenomen dat dieren alleen mogen worden gebruikt voor onderzoek wanneer hier een overtuigende wetenschappelijke verantwoording voor is; wanneer de verwachte baten opwegen tegen de schade die de dieren ondervinden; en wanneer de doelen niet behaald kunnen worden met proefdiervrije, alternatieve methoden (zie de EU-richtlijn 2010/63/EU, gewijzigd in 2019 en de Wet op de Dierproeven, WoD 2014, die gebaseerd is op EU-regelgeving). Als kan worden ingeschat dat de te verwachten opbrengst ook zonder dierproeven bereikt kan worden, is het verboden een dierproef hiervoor uit te voeren.

Het Nederlandse immunologische onderzoek heeft wereldwijd een vooraanstaande positie. Het richt zich vooral op fundamenteel en translationeel wetenschappelijk onderzoek en in mindere mate op (wettelijk voorgeschreven) veiligheidsonderzoek. 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 de meest geschikte onderzoeksmodellen te gebruiken die nodig zijn voor de beantwoording van de voorliggende wetenschappelijke vragen. Dit kunnen zowel proefdiermodellen als proefdiervrije modellen zijn, of een combinatie hiervan. Mede hierdoor dragen immunologische onderzoekers bij aan innovatie van methoden die de aantallen proefdieren verminderen en aan proefdiervrije methoden. Het immunologisch onderzoek maakt gebruik van uiteenlopende innovatieve technologieën. Enkele voorbeelden hiervan zijn geavanceerde flow cytometrie van immuuncellen in het bloed en organen, nieuwe beeldvormende technieken en genomwijde analyses op het niveau van individuele cellen (single-cell sequencing en spatial transcriptomics). Daarnaast wordt innovatieve cel- en weefselkweek technologie, waaronder ook organoids en organ-on-a-chip modellen, gebruikt waardoor proefdiervrij gewerkt kan worden. Afhankelijk van de techniek worden daarvoor verschillende termen gebruikt, zoals NAMs, humane meetmodellen, *in silico* modellen en *in vitro* modellen. Deze termen verwijzen elk naar specifieke aspecten van deze onderzoeksmethoden. Voor de leesbaarheid van dit streefbeeld gebruiken we 'proefdiervrije methoden' als overkoepelende term.

Van de andere kant, is er voor veel immunologische onderzoeksvragen over gezondheid en ziekte op dit moment nog geen geschikt alternatief voor het proefdier voorhanden. Dat is begrijpelijk omdat bij een immuunrespons of een immunologische aandoening veel verschillende celtypen en bijna altijd een groot aantal organen betrokken zijn. Het modelleren van die complexiteit van vele compartimenten en migrerende immuuncellen is een zeer uitdagende opgave. Proefdiervrije modellen missen vaak de complexiteit die nodig is voor het modelleren van ziekteprocessen. Echter, nieuwe ontwikkelingen zoals multi-organ-on-a-chip en complexere organoids bieden nieuwe mogelijkheden, evenals de ontwikkeling van gevoeligere technieken voor 'live' metingen in patiënten. Veel succesvolle onderzoeksgroepen in de immunologie combineren diermodellen met humane meetmodellen. Deze combinatie leidt aantoonbaar tot verbeterde behandelingen, meer effectieve vaccinaties, en nieuwe geneesmiddelen waaronder immunotherapie van kanker, allergie en auto-immuniteit.

Hoewel de focus van het Stappenplan Immunologisch Onderzoeksveld 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 dieren en mensgezondheid sterk benadrukt (One Health 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.

Voor kwalitatief goede wetenschap met minder inzet 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 hierboven beschreven uitzonderlijke complexiteit van het immuunsysteem en betrokkenheid van vele verschillende celtypen en 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. De NVvI heeft de ambitie om in de komende vijf jaar belangrijke voortgang te maken op het gebied van zowel de ontwikkeling van proefdiervrije immunologische meetmethoden als in het verminderen en verfijnen van proefdiermodellen.

Ambitieverklaring Immunologisch Onderzoeksveld

1. Start de dialoog vanuit een gezamenlijke, breed gedragen ambitie: excellente wetenschap met veel minder gebruik, verfijnd gebruik of geen gebruik van proefdieren

Ambitie. Het streven naar innovatie voor immunologisch onderzoek is een ambitie waar veel partijen achter staan. Er is voortdurend 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. Hierbij is het van belang om te benadrukken dat het streven naar het verminderen of uitfaseren van proefdieronderzoek nooit afbreuk mag doen aan ons vermogen om betekenisvolle inzichten te verkrijgen in de ontwikkeling en behandeling van infectieziekten, allergie, auto-immuunziekten, chronische ontsteking en kanker. Of in het kort: “Excellente wetenschap met, waar mogelijk, minder, verfijnd, of geen gebruik van proefdieren”.

Validatie. Het is belangrijk om te benadrukken dat proefdierexperimenten 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. Onder proefdiervrije innovatie wordt zowel proefdiervrij onderzoek als onderzoek met gefundeerd minder gebruik en verfijnd gebruik van proefdieren verstaan. Om een gezamenlijk stappenplan vanuit het Nederlandse immunologisch onderzoeksveld te realiseren richting vermindering en uiteindelijk uitfasering van proefdieronderzoek, 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, organoids, organ-on-a-chip, etc.), computer-modellering en klinische studies in vrijwilligers, als ook in innovatieve proefdiermodellen, zoals bijvoorbeeld integratie van natuurlijke humane commensalen en pathogenen in proefdiermodellen. De immunologische onderzoeksgemeenschap streeft ernaar om het proefdiergebruik op termijn uit te faseren, zonder verlies van kwaliteit en bruikbaarheid van het onderzoek. Het valideren van proefdiervrije meetmodellen vormt daarbij een belangrijke stap waarop sterk moet worden ingezet.

In dit kader is het essentieel om studies te ondersteunen die zich richten op het verkrijgen van inzicht in de translationele lacunes tussen diermodellen en de menselijke ziekte die wordt gemodelleerd. Het is essentieel om validatiestudies te stimuleren die resultaten uit dierproeven vergelijken met proefdiervrije modellen. Alleen met zulke systematische vergelijkingen kan worden vastgesteld welke methode het meest geschikt is, ook voor toepassing binnen de regelgeving. Deze validatiestudies zijn noodzakelijk voor de overstap naar proefdiervrije meetmodellen.

Een belangrijk stuurmiddel hierin zou zijn door specifieke financiering van parallelstudies (zie de Rapportage NCad parallelstudies advies). Hierdoor kan worden vastgesteld welke belemmeringen er zijn, om zo de haalbaarheid te bepalen en de transitie te

ondersteunen van onderzoekers die proefdiermethoden gebruiken. Tegelijkertijd zijn er investeringen noodzakelijk in hoogwaardige, welzijnsgerichte proefdierfaciliteiten die verfijning van proefdieronderzoek kunnen faciliteren en daarmee bijdragen aan verbeterde translatie.

Samenwerking. Sommige onderzoeksgebieden binnen de immunologie zullen de transitie sneller kunnen maken dan andere. Dit is afhankelijk van de urgentie, de transitievereisten en beschikbare expertise. Een van de doelen zou daarom moeten zijn om expertise te vergroten en deze expertise voor innovatieve modellen beschikbaar te maken voor elke onderzoeker. Voorbeelden hiervan zijn het induced Pluripotent Stem Cells (iPSC)-hotel en organoid centra die zijn of worden opgezet in veel universiteiten. Een belangrijke voorwaarde om de slagingskans te vergroten is het delen van technologieën en kennis.

In bredere zin zouden instellingen naast een proefdierfaciliteit een faciliteit moeten hebben voor proefdiervrij onderzoek, waardoor proefdiervrije technologieën optimaal beschikbaar komen en kunnen worden gedeeld. Een dergelijke faciliteit kan ook dienen om proefdiervrije technologie verder te ontwikkelen - zodat ze minder geschikte diersmodellen kunnen vervangen - en om parallelstudies en validatiestudies te starten. Een nauwe verbinding met de proefdierfaciliteit, met ondersteuning van de lokale Instantie voor Dierenwelzijn (IvD) / dierexperimentencommissie, is noodzakelijk om optimale keuze van kwalitatief goede modellen te garanderen. Zo'n faciliteit kan ook worden ingezet voor trainingsdoeleinden. Hierbij zal verdere interdisciplinaire samenwerking moeten worden gestimuleerd, omdat verschillende werkvelden nodig zijn om innovatieve proefdiervrije technologie te ontwikkelen, te optimaliseren en te valideren. Het nationale consortium Human Organ and Disease Model Technologies (hDMT) biedt immunologen de mogelijkheid om in een interdisciplinair verband samen te werken met celbiologen, (weefsel)ingenieurs en het bedrijfsleven om de modellen verder te ontwikkelen en implementatie te ondersteunen.

2. Maak optimaal gebruik van de bestaande kennis en 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 onderzoeksgebieden een belangrijke rol speelt is het van belang om ook andere onderzoeksvelden hierin te betrekken.

Humane modellen. Binnen de Nederlandse immunologie zijn vele initiatieven gaande omtrent het gebruik en de ontwikkeling van onderzoeksmodellen waarbij geen proefdieren worden gebruikt voor de gezondheid van mens en dier. Nederland heeft hierin een internationaal vooraanstaande positie. Appendix Figuur 1 biedt een overzicht van verschillende meetmodellen zoals toegepast in de immunologie. Er bestaan veel verschillende modellen op basis van immuuncellijnen waarmee genetische manipulatie en robuuste analyses mogelijk zijn. Innovatieve technieken maken genetische manipulatie en langdurige kweek van primaire humane immuuncellen mogelijk, waardoor het gebruik van primaire cellen in immunologische modellen aantrekkelijker en haalbaarder wordt. Het is daarom belangrijk om toegang tot humane primaire immuuncellen uit bloed en weefsels te faciliteren voor elke onderzoeker via open access biobanken (voor weefsels die verwijderd zijn via plastische chirurgie) en gecentraliseerde voorzieningen (bloedbanken, weefselcentra). Daarnaast moeten ook de reagentia die gebruikt worden bij humane meetmodellen niet vergeten worden omdat deze vaak dierlijke componenten bevatten of zijn geproduceerd met behulp van dierlijke systemen. Het gebruik van producten van dierlijke oorsprong, zoals celkweekreagentia (bijv. foetaal kalfsserum, groeifactoren, enzymen, matrigels en antilichamen) moet zo veel mogelijk worden beperkt. Er zijn vaak geschikte alternatieven beschikbaar die niet van dieren afkomstig

zijn. Het is begrijpelijk dat onderzoekers terughoudend zijn om over te stappen op andere modellen: er zijn additionele testen en validatie-experimenten nodig, alternatieven zijn niet altijd geschikt, en de kosten zijn vaak hoger. Daarom zijn institutionele inspanningen en specifieke subsidiemogelijkheden noodzakelijk.

Proefdiermodellen. Voor veel immunologische ziekten (zoals infectie, ontsteking, allergie, en kanker) in de mens en in dieren is nog geen geschikt alternatief voor het proefdier voorhanden. Wel verdient het aanbeveling in te zetten op verfijning van proefdieronderzoek. Recente ontwikkelingen tonen aan dat bijvoorbeeld verfijning middels semi-naturalistische huisvesting en verrijking leidt tot een beter (gezonder) proefdiermodel, waardoor de resultaten van het onderzoek leiden tot verhoogde translatie van dier naar mens. Ook door toepassing van gehumaniseerde muismodellen en training van het immuunsysteem van de muis door darm microbiota van wilde muizen, neemt de vergelijkbaarheid met de mens sterk toe. Er kan daarnaast worden ingezet op vervanging door innovaties binnen diermodellen, bijvoorbeeld het gebruik van ongewervelde diersoorten, zoals de fruitvlieg (*Drosophila*) en de worm (*C. elegans*).

Delen van kennis. Door kennisuitwisseling tussen onderzoeksgroepen die met proefdieren werken en groepen die proefdiervrije modellen ontwikkelen, kunnen nieuwe immunologische en humane meetmodellen, evenals 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 literatuurreview kan worden gefinancierd over al bestaande literatuur waarin dierexperimenteel onderzoek wordt beschreven. Dit leidt tot bundeling van kennis over proefdiermodellen en 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. Belangrijke bronnen hierbij zijn o.a. het Nederlands consortium Human Disease Models and Technologies (www.hdmt.technology), het 3Rs Centre Utrecht (Universiteit Utrecht) (www.uu.nl/organisatie/3rs-centre) en de NC3Rs (GB) (www.nc3rs.org.uk) met uitgebreide voorbeelden en databases. Innovatieve analytische technieken en methoden leveren een overvloed aan gegevens over patiënten op (genen, eiwitten, metabolisme). Toegang tot en hergebruik van patiëntgegevens maakt het mogelijk dat andere onderzoekers deze gegevens kunnen gebruiken voor hun eigen onderzoek. Er is al regelgeving van kracht, zoals FAIR Science, maar er moet verder worden ingezet op het faciliteren van toegang tot en het juiste gebruik van deze gegevens. Initiatieven om toegang tot informatie over proefdiervrije modellen te faciliteren zouden gestimuleerd moeten worden. Toegang tot dergelijke informatie zou eenvoudig moeten zijn voor onderzoekers, Instanties voor Dierenwelzijn (IvD), en dierenexperimenten-commissies (DEC). Dit kan worden verbeterd door intensievere contacten tussen proefdiervrij initiatieven, onderzoekers, de IvDs binnen de universiteiten, de DEC's en de Centrale Commissie Dierproeven (CCD). Dit kan bijv. door een DEC-lid op te nemen in het managementteam van proefdiervrij initiatieven. Op die manier worden bewustzijn en transitie optimaal gefaciliteerd.

Rol van de NVvI. 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. Het is essentieel om de NVvI te positioneren als coördinerende en verbindende factor voor kennisdeling, samenwerking en agendering van proefdiervrije en proefdiervriendelijke innovaties op nationaal en internationaal niveau. De NVvI kan bewustzijn over de mogelijkheden van deze proefdiervrije innovaties creëren en verhogen, zowel bij onderzoekers als binnen opleidingsprogramma's (zie ook aanbeveling 4 m.b.t. onderwijs). Tijdens de jaarlijkse NVvI Spring meetings (200-300 deelnemers) of Winter meetings (500-600 deelnemers) moet aan dit onderwerp aandacht besteed worden, bijv. via

een workshop over innovatieve onderzoeksmodellen tijdens de Wintermeeting. Maar ook op Europese schaal, als onderdeel van de European Federation of Immunological Societies zal de NVvI kansen moeten benutten om de dialoog over proefdierwijze innovatie verder te brengen. Tenslotte heeft de NVvI ook een taak in de communicatie met maatschappelijke organisaties op het gebied van proefdiergebruik en proefdiervrije innovatie (zie hieronder).

3. Zorg voor goede communicatie en betrek alle belanghebbenden

Gezamenlijke communicatie. 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 en er tegelijkertijd 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 proefdiermodellen en proefdiervrije meetmodellen. Het uitgangspunt moet hierbij zijn dat topkwaliteit immunologisch onderzoek wordt uitgevoerd ten behoeve van gezondheid van mens en dier met zo min mogelijk of geen proefdieren. Om polarisatie in het debat over proefdiergebruik te voorkomen en een gezamenlijke ambitie om proefdiervrije innovatie te realiseren is er een open en transparante dialoog tussen wetenschappers, artsen, industrie, dierenrechtenorganisaties, overheden, beleidsmakers, maatschappelijke organisaties en patiëntenorganisaties nodig. Hierbij is het belangrijk dat de NVvI in overleg blijft met organisaties als Transitie Proefdiervrije Innovatie (TPI), Stichting Proefdiervrij en het Ombion 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. Het is van belang dat in deze discussie ook patiënten en patiëntenverenigingen betrokken worden.

Transparantieovereenkomst. We realiseren ons dat er conservatisme kan bestaan ten aanzien van proefdiervrije innovatie en dat dit aandacht vraagt. 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.

Terminologie “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 hierboven beschreven.

4. Blijf financiële middelen beschikbaar stellen voor de ontwikkeling en validatie van proefdiervrije meetmodellen en voor initiatieven gericht op vermindering en verfijning van proefdiermodellen

Ontwikkeling 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. Voor het bereiken van de transitiedoelen die in dit streefbeeld worden beschreven is additionele financiering op landelijk niveau en vanuit gezondheidsorganisaties onmisbaar. Daarom zou het goed zijn als er meer persoonlijke fellowships en subsidies worden ontwikkeld door financieringsinstanties voor beginnende en ervaren wetenschappers die zich toelagen op het ontwikkelen of gebruiken van proefdiervrije meetmodellen. Ook financiering voor grote consortia zijn hierin van belang.

Validatie en standaardisatie. Validatie en standaardisatie van meetmodellen zijn 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 hiervoor. 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. Dit geldt ook voor goed overleg met de regelgevende autoriteiten, zoals de European Medicines Agency (EMA). Bij onderzoek naar het ontwikkelen van proefdiervrije methodieken 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. Mogelijke 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 cruciale 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, bijv. ondersteund door programma's van de Samenwerkende GezondheidsFondsen (SGF) en Health Holland. 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 onderzoeksinstellingen 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.

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

Humane studies. Onderzoek met vrijwilligers of patiënten worden steeds beter haalbaar dankzij de groeiende beschikbaarheid van gevoelige, niet-invasieve en routinematige analysetechnieken. Het is belangrijk dat kennis over de mogelijkheden van dit type onderzoek actief wordt gedeeld en gestimuleerd. Even cruciaal is het vereenvoudigen van ethische beperkingen en bureaucratische procedures, waar dat verantwoord kan. Daarnaast is het van groot belang dat de voorbereiding en uitvoering van onderzoek bij mensen, inclusief fase-0-studies, actief wordt ondersteund in regelgeving. Hierdoor kunnen humane benaderingen beter worden ingezet als volwaardig alternatief voor dierproefgebaseerde methoden.

Wettelijk verplicht onderzoek. 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. Deze worden ondersteund door EURL ECVAM (EU Reference Laboratory for alternatives to animal testing), het Europese referentielaboratorium dat zich inzet voor de ontwikkeling, validatie en acceptatie van proefdiervrije methoden. Het is onderdeel van het Joint Research Centre (JRC) van de Europese Commissie en promoot de 3V's in onderzoek en regelgeving.

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. In dit kader is het belangrijk dat er binnen universiteiten en onderzoeksinstituten meer bewustzijn en begeleiding komt over dit onderwerp. In een vroeg stadium van de opzet van het onderzoek zou contact moeten worden gelegd met de afdeling 'wetenschappelijk advies' van de EMA of de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA). Het contact kan worden gebruikt om te bespreken wat er nodig is voor markttoelating in de toekomst en om mogelijke barrières te beslechten die opgeworpen kunnen worden door het gebruik van proefdiervrije meetmethoden. Daarbij moet wel worden beseft dat het wettelijk verplichte onderzoek slechts een deel vormt van al het dierexperimentele onderzoek.

6. Faciliteer onderwijs op het gebied van proefdiervrije onderzoeksmodellen en vermindering en verfijning van proefdiermodellen

Rol van de universiteiten en onderzoeksinstituten. Om het gebruik van proefdieren in de immunologie te verminderen en op termijn waar mogelijk uit te faseren, is onderwijs en training aan het begin van de wetenschappelijke loopbaan essentieel. Aankomende onderzoekers moeten al tijdens hun bachelor-, master- en postdoctorale opleiding structureel worden geïnformeerd over proefdiervrije en andere innovatieve onderzoeksmodellen. Dit onderwijs moet een realistisch beeld geven van de mogelijkheden en onmogelijkheden van zowel proefdiermodellen als van proefdiervrije meetmodellen. Universiteiten spelen hierin een sleutelrol door onderwijs aan te bieden over proefdiervrije meetmodellen zoals 3D-celkweken, organoids en organ-on-a-chip. Dit geldt ook voor verfijnde en innovatieve proefdiermodellen met een verbeterde translatie (zoals bijv. gehumaniseerde muismodellen en proefdiermodellen waarin natuurlijke humane commensalen en pathogenen zijn geïntegreerd). Dit stelt jonge wetenschappers in staat om vanaf het begin van hun carrière bewust en kritisch na te denken over modelkeuze in relatie tot de onderzoeksvraag en de vertaalbaarheid naar de mens of het doeldier. 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.

Ook moeten transitieworkshops worden gestimuleerd, waarin wetenschappers die met diermethoden werken, en de transitie naar proefdiervrije modellen willen maken, kennismaken met diervrije methoden en netwerken. Op deze wijze kunnen ze hun onderzoek blijven uitvoeren, maar dan zonder het gebruik van proefdieren (zie www.helppathonhotel.org).

Rol van de NVvI. De NVvI vervult een centrale en verbindende rol door proefdiervrije en proefdiervriendelijke innovaties structureel te agenderen tijdens nationale en internationale bijeenkomsten, zoals de bovengenoemde jaarlijkse Spring en Winter meetings en binnen Europese netwerken. Voor promovendi en jonge onderzoekers kunnen aanvullende cursusdagen en symposia worden georganiseerd waarin zowel innovatieve proefdiervrije modellen als verfijnde proefdiermodellen worden besproken. Dit wordt bijvoorbeeld al gedaan door de Netherlands Respiratory Society met een jaarlijks 'Advanced Technology in Lung Research' Symposium. Hierin kunnen zowel verfijnde proefdiermodellen als innovatieve immunologische proefdiervrije modellen worden gepresenteerd en bediscussieerd. Tegelijk is het belangrijk dat ook gevestigde onderzoekers via symposia, webinars en publicaties op de hoogte blijven van de nieuwste ontwikkelingen, zodat innovatie breed wordt gedragen binnen de onderzoeksgemeenschap.

Internationale positie. Het is belangrijk dat jonge onderzoekers training krijgen in goede communicatie met een breed en internationaal publiek, zodat ze duidelijk kunnen maken waarom er onderzoek wordt gedaan met proefdieren, maar ook waarom er ook sterk wordt ingezet op de ontwikkeling en validatie van alternatieven. Door structureel te investeren in actueel en samenhangend onderwijs over onderzoeksmodellen, en onderzoekers te faciliteren in het maken van goed onderbouwde keuzes, zal zoveel mogelijk worden gekozen voor proefdiervrije alternatieven. Dit leidt tot een natuurlijke afname van proefdiergebruik, zonder verlies van wetenschappelijke kwaliteit. Zo kan het Nederlandse immunologische onderzoek internationaal toonaangevend blijven en tegelijk een voortrekkersrol vervullen in proefdiervrije en proefdiervriendelijke innovatie, met voordelen voor zowel wetenschap, patiënten als proefdieren.

Doelstellingen en slotaanbevelingen

De exponentiële groei van nieuwe en innovatieve proefdiervrije modellen zal zich in de komende jaren voortzetten. Deze modellen zullen steeds belangrijker worden en breder worden geïmplementeerd. Toch blijven er nog flinke uitdagingen om in de komende tien jaar de transitie te maken naar proefdiervrije methodes als het dominante model voor immunologisch onderzoek. Belangrijk is dat er substantieel wordt ingezet op validatie van de modellen. Wanneer een innovatief proefdiervrij model in vergelijkbare mate voldoet als een diemodel, moet het gebruik van zo'n nieuw model in toekomstig onderzoek worden gestimuleerd via een efficiënte overdracht van de ontwikkelde technologie. Om dit te bereiken zijn investeringen nodig. Voor sommige van deze investeringen is nog een flinke inspanning vereist, terwijl andere al plaatsvinden.

Vijfjarendoelstelling. De vijfjarendoelstelling zou ten eerste zijn om te investeren in onderwijs en training van jonge onderzoekers binnen universiteiten, universitaire medische centra en instellingen. Hiermee zal de ontwikkeling en toepassing van proefdiervrije methodes en innovatie van proefdiermodellen gebaseerd op het 3V principe worden versneld. Veel aandacht moet uitgaan naar de ontwikkeling van proefdiervrije immuuncompetente organoid modellen en multi-orgaan modellen.

De NVvI heeft daarnaast de ambitie om 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. Hierbij moet de NVvI zich positioneren als coördinerende en verbindende factor voor kennisdeling, samenwerking en agendering van proefdiervrije en proefdiervriendelijke innovaties op nationaal en internationaal niveau. De jaarlijkse NVvI Spring en Winter meetings bieden hiervoor zeer goede mogelijkheden, bijv. via een thematische workshopsessie of een award voor proefdiervrije vernieuwing.

Een ander belangrijk aandachtspunt is om te investeren in het systematisch verzamelen van datasets van patiëntcohorten. Hierbij is het noodzakelijk dat het aanbod van *ex vivo* weefsels voor onderzoekers worden gefaciliteerd.

Tenslotte is het cruciaal dat validatiestudies en parallelstudies tussen proefdiermodellen en proefdiervrije modellen gestimuleerd worden. Uiteindelijk kunnen alleen deze studies aantonen welke modellen wanneer geschikt zijn bij het bestuderen van processen of het ontwikkelen van medicijnen voor bepaalde ziekten. Daarom kunnen de eerste 5 jaren worden gezien als een investering in de toekomst.

Tienjarendoelstelling. De tienjarendoelstelling omvat de implementatiefase van veel proefdiervrije modellen en modellen met minder of verfijnd gebruik van proefdieren. Zowel immuuncompetente als multi-orgaan humane modellen zouden verder ontwikkeld en ingevoerd moeten worden. Een dergelijke ontwikkeling zou betrouwbare systemische, chronische, biodistributie- en veiligheidsstudies mogelijk moeten maken. Door Open Science en toegang tot grote hoeveelheden (multi-omics) datasets, zal er daarnaast een verschuiving optreden van *in vitro* en *in vivo* naar *in silico* onderzoek. Door deze ontwikkelingen zal het proefdiergebruik zowel in Nederland als wereldwijd sterk af kunnen nemen.

Slotaanbevelingen voor transitie. Financiering zal altijd een belangrijke aanjager zijn van de transitie naar proefdiervrije meetmethoden. Deze is gebaseerd op kritische beoordelingen van onderzoeksprojecten, waarbij wordt vastgesteld of de voorgestelde dierstudie of proefdiervrije meetmethode de beste manier is om de onderzoeksvragen te beantwoorden. Financiering van nationale instellingen (bijv. Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk onderzoek (NWO), Zorgonderzoek Nederland / Medische Wetenschappen (ZonMw) en Nationale wetenschapsagenda) en gezondheidsfondsen is onmisbaar om de transitiedoelen te bereiken die worden beschreven in dit streefbeeld. De training en het onderwijs aan wetenschappers aan het begin van hun loopbaan is de sleutel tot transitie. Daarom zou het

goed zijn als er meer persoonlijke fellowships en subsidies worden ontwikkeld door financieringsinstanties en dat er financiering komt voor grote consortia om samenwerkingsverbanden te initiëren en carrière mogelijkheden te bieden.

Tot slot leven we in een wereld die steeds kritischer wordt ten aanzien van onderzoek naar ziekten bij mensen en de behandeling hiervan. Er ontstaan nieuwe aandachtsgebieden voor het verbeteren van gezondheidsonderzoek. Invloed van bijv. etniciteit, leefstijl, luchtkwaliteit en milieufactoren worden steeds belangrijkere factoren in het onderzoek en vragen om nieuwe benaderingen die lastig te onderzoeken zijn in diermodellen en waarvoor innovatieve proefdiervrije benaderingen nodig zijn. Dit is het tijdperk waarin een impuls gegeven zal worden aan onderzoek naar mensen in relevante humane modellen, *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo* of *in silico*, terwijl ook verfijning en vermindering van bestaande proefdiermodellen onverminderd aandacht verdient.

Gedurende verschillende fasen van de totstandkoming van dit onderzoek is additionele input geleverd door leden van een klankbordgroep bestaande uit immunologen uit verschillende disciplines en in verschillende fasen van hun carrière.

Prof. dr. Ramon Arens, LUMC Leiden
Dr. Jeffrey Bajramovic, UMC Utrecht (tot 31 mei 2025)
Dr. Peter Boross, Genmab BV, Utrecht
Dr. Jorge Dominguez-Andres, Radboud UMC
Prof. dr. Johan Garssen, UMC Utrecht
Prof. dr. Joke den Haan, Amsterdam UMC
Dr. Marije Koenders, Radboud UMC
Prof. dr. Jeanette Leusen, UMC Utrecht
Dr. Febe van Maldegem, Amsterdam UMC
Dr. Rory de Vries, Erasmus MC Rotterdam
Dr. Michiel van der Vlist, UMC Utrecht
Dr. Nienke Vrisekoop, UMC Utrecht

Appendix







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

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