



Samenvatting proefschrift

Anja U.G. van Lent

"Lymphoid Development, A Dynamic Interplay of Timing and Dosing"

Promotiedatum: 2 september 2009

Universiteit: Amsterdam

Promotor:

Prof.dr. H. Spits

Co-promotor:

Dr. N. Legrand

Het ontwikkelingstraject van nieuwe geneesmiddelen beslaat een lange weg. Tussen de mogelijke ontdekking van een functionele stof en de daadwerkelijke toepassing in de patiënt zitten vele testfasen. In deze fasen worden noodgedwongen proefdieren gebruikt. Conventionele proefdiermodellen zijn geregeld helaas slechte voorspellers van effectiviteit en veiligheid van medicijnen in de mens. Bovendien worden veel infectieziekten veroorzaakt door ziekteverwekkers die muizen en andere proefdieren niet kunnen infecteren. Denk maar aan HIV, dat enkel menselijke bloedcellen infecteert, maar ook hepatitis B en C en malaria vallen daaronder, ziekten die samen meer dan 3 miljoen sterfgevallen per jaar opeisen. Natuurlijk bestaan er grote proefdieren zoals chimpansees die erg op ons lijken, maar daarbij komen ethische dilemma's en hoge kosten kijken. Het proefschrift van Anja van Lent introduceert een aanvullend model: de gehumaniseerde muis. Deze muis is zelf immunodeficiënt, en staat daardoor de transplantatie van menselijke bloed stamcellen toe, die zich ontwikkelen tot een geheel menselijk afweersysteem in de muis. Dit maakt onderdeel uit van een groot internationaal samenwerkingsproject dat zich tot doel stelt om naast een menselijk afweersysteem, ook menselijk weefsel in de muis te kunnen transplanteren, zodat de pathogenese van mensspecifieke ziekteverwekkers en potentiële vaccins eindelijk onderzocht en getest kan worden. Deze gehumaniseerde muis is in ontwikkeling. Het menselijk afweersysteem is aanwezig, maar in sommige opzichten nog maar matig functioneel. De menselijke cel aantallen zijn suboptimaal. Van Lent focust in haar proefschrift met name op technieken om het aantal T cellen in de muis te kunnen verhogen. Met het inspuiten van cytokines en genetische manipulatie van stamcellen die in de muis worden getransplanteerd, worden significante toenames in T cel ontwikkeling waargenomen, hoewel voor optimale perifere cel aantallen nog meer manipulaties nodig blijken. Verdere genetische manipulatie van de ontvangende muizen zal hierbij een grote rol spelen. Het onderzoek loopt door en in de toekomst zullen deze modellen hopelijk breed toepasbaar zijn, bijvoorbeeld als model voor inflammatoire darmziekten en de ontwikkeling en het testen van kankerspecifieke afweercellen die via genterapie verkregen worden, een ander onderwerp dat wordt uitgediept in het proefschrift. ◀