



## Niet-technische samenvatting 2017850

**1 Algemene gegevens**

1.1 Titel van het project	De ontwikkeling van nieuwe therapeutische strategieën tegen myeloïde leukemie (stam)cellen
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Myeloïde leukemie, leukemische stamcellen, therapie, recidief

**2 Categorie van het project**

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
	<input type="checkbox"/> Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

**3 Projectbeschrijving**

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	Leukemie is kanker van de bloedcellen en wordt veroorzaakt door afwijkingen in het DNA van cellen in het beenmerg. In een gezond lichaam maken stamcellen in het beenmerg elke dag vele miljarden bloedcellen. Tijdens dit proces kunnen foutjes plaatsvinden waardoor leukemie kan ontstaan. Leukemie kan chronisch zijn of acuut en in dat laatste geval is een snelle behandeling nodig. Acute myeloïde leukemie (AML) wordt gekenmerkt door een overproductie van onrijpe witte bloedcellen. Elk jaar krijgen in Nederland ongeveer 600 mensen AML. Het overgrote deel van de patiënten met AML wordt behandeld met chemotherapie. Hierdoor wordt het merendeel van de leukemie cellen gedood maar blijft er vaak nog een kleine hoeveelheid leukemie cellen over. Deze populatie van therapie ongevoelige leukemie cellen kan jaren later nog voor een terugkeer (het recidief) van de leukemie zorgen. Patiënten die een recidief hebben gekregen zijn heel slecht te behandelen
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

vanwege de ongevoeligheid van de leukemie cellen voor chemotherapie en hebben vaak dan ook nog maar kort te leven. Het is daarom noodzakelijk om nieuwe therapieën te ontwikkelen die specifiek gericht zijn tegen de cellen die het recidief veroorzaken.

De leukemie cellen die het recidief veroorzaken hebben vergelijkbare kenmerken als normale stamcellen in ons lichaam. Deze leukemie cellen worden daarom ook leukemische stamcellen (LSCs) genoemd en lijken heel erg op normale bloed stamcellen, de zogenaamde hematopoietische stamcellen. Omdat LSCs veel eigenschappen gemeen hebben is het tot nu toe nog niet gelukt om een therapie te ontwikkelen die specifiek deze LSCs doodt en de normale stamcellen (nodig voor het herstellen van normale bloedcellen) niet aantast.

Chronische myeloïde leukemie (CML) wordt ook gekenmerkt door een woekering van witte bloedcellen. CML begint met een chronische fase maar wanneer de patiënt niet goed reageert op een behandeling ontstaat na verloop van tijd (meestal enkele jaren) een acute fase waarbij de uitrijping van de witte bloedcellen meer verstoord raakt. Dit leidt binnen enkele maanden tot de dood. De terugkeer van CML wordt, net als bij AML patiënten, veroorzaakt doordat na behandeling kleine hoeveelheden leukemie cellen, LSCs, achterblijven. Deze LSCs kunnen maanden of jaren later wakker worden en de leukemie opnieuw aanwakkeren.

Wij hebben recent verschillende kenmerken van stamcellen en therapie ongevoelige leukemie cellen ontdekt. Geneesmiddelen gericht tegen deze kenmerken kunnen in potentie de LSCs en de therapie ongevoelige cellen elimineren terwijl de gezonde hematopoietische stamcellen in leven blijven. De werkzaamheid van nieuwe therapieën gericht tegen deze doelwitten/kenmerken willen we preklinisch testen in proefdieren. Bij goede resultaten in de muis willen we deze nieuwe geneesmiddelen gaan testen in de patiënt door middel van het starten van een klinische trial. Dit zal hopelijk een verbetering van de overlevingskansen van leukemie patiënten tot gevolg hebben.

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

#### **Wetenschappelijk belang**

De resultaten van dit onderzoek zullen een bijdrage leveren aan een beter inzicht in de mechanismes die verantwoordelijk zijn voor het overleven van leukemie cellen. Dit zal vervolgens leiden tot nieuwe inzichten over de meest optimale therapie om alle leukemie cellen in een patiënt te elimineren en terugkeer van de leukemie te voorkomen. De resultaten van dit project zullen ook een beter inzicht geven over welke patiënt het beste reageert op welke therapie.

#### **Maatschappelijk belang**

Leukemie is een steeds groter wordend probleem in Nederland. AML is een ziekte die vaak voorkomt bij ouderen (600 nieuwe gevallen per jaar in Nederland) en CML is een ziekte die levenslang dure geneesmiddelen vereist die veel bijwerkingen geven in de patiënten.

Bij het merendeel van patiënten met AML zijn na een behandeling met standaard chemotherapie de meeste leukemie cellen verdwenen. Maar ondanks deze goede initiële respons op de chemotherapie is uiteindelijk 5 jaar na de diagnose van leukemie nog maar ~30% van deze patiënten in leven. Deze zeer slechte uitkomst van de behandeling wordt veroorzaakt door de overleving van een klein aantal leukemie cellen in het beenmerg van de leukemie patiënt na de behandeling. Deze chemotherapie ongevoelige cellen zijn verantwoordelijk voor de terugkeer van de leukemie, het recidief, dat heel slecht te behandelen is. Patiënten met een recidief leukemie hebben een gemiddelde overleving van minder dan 6 maanden.

Een van de grootste problemen van de behandeling van CML is dat de behandeling levenslang moet worden voortgezet om terugkeer van de leukemie tegen te gaan. Bij langdurig gebruik van de huidig gebruikte medicijnen ontstaan negatieve bijwerkingen. De terugkeer van CML wordt, net als bij AML patiënten, veroorzaakt doordat na behandeling kleine hoeveelheden leukemie cellen achterblijven. Deze leukemie cellen kunnen maanden of jaren later wakker worden en de leukemie opnieuw aanwakkeren. Om medicijnen te ontwikkelen tegen deze therapie ongevoelige leukemie cellen moeten we deze

cellen karakteriseren en een beter inzicht krijgen in de kenmerken van deze cellen. Dit onderzoek zal een belangrijke bijdrage leveren aan het ontwikkelen van nieuwe medicijnen om alle leukemie cellen in een patiënt uit te roeien. Dit zal de overlevingskansen van leukemie patiënten verbeteren en zal bovendien ook een kostenbesparing opleveren.

- |     |                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3.3 | Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?                              | 4824 muizen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 3.4 | Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? | Licht ongerief als gevolg van bestraling en meestal 1 en soms een beperkt aantal toedieningen (met name injecties van cellen en medicijnen). Licht ongerief als gevolg van een kleine operatie onder narcose (toediening van een behandeling) en de behandeling met chemotherapie. Voordat de dieren matig ongerief ervaren van de ontwikkelde leukemie zal het experiment beëindigd worden. Als we een compleet nieuwe therapie testen op toxiciteit bestaat er een kans op ernstig ongerief in een klein aantal muizen veroorzaakt door de bijwerkingen. |
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?                   | In de verschillende experimenten zullen de muizen soms met chemotherapie of nieuwe therapie behandeld worden wat licht ongerief geeft. Als gevolg van leukemie kunnen 5% van de dieren matig ongerief ondervinden (5% van 4824 =240 muizen). In 60 muizen zal een nieuwe therapie uitgetest gaan worden op een manier die beschreven is voor vergelijkbare therapieën. Ondanks de verwachting dat dit maximaal gepaard zal gaan met matig ongerief bestaat de kans dat er toch bij 25% (20 muizen) ernstig ongerief ontstaat.                              |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop?                                                 | De muizen zullen worden gedood op een humane wijze waarna het beenmerg, de milt, de lever en het bloed uitgebreid geanalyseerd zullen worden.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

## 4 Drie V's

- |     |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4.1 | <b>Vervanging</b><br>Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden. | <p>Het is een voorwaarde dat een toepassing van nieuwe geneesmiddelen in klinische studies bij kankerpatiënten eerst getest moet worden in proefdieren. Het gebruik van dieren is nodig omdat er geen alternatieve methoden zijn waarmee we deze complexe processen (overleving van de gezonde cellen en herstel en ziekte) die plaatsvinden in een organisme kunt bestuderen.</p> <p>Voordat we besluiten om proefdierstudies te gaan doen met onze nieuwe medicijnen zullen we altijd onze verkregen resultaten hebben bevestigd door studies met leukemiecellen buiten de muis, in een reageerbuis. Pas als aangetoond is in de reageerbuis dat de toepassing van de therapie een effectief middel is om de leukemie te elimineren zal een definitief bewijs gezocht worden in proefdierstudies. In het diemodel kunnen ook de bijwerkingen van de nieuwe therapie bekeken worden.</p> |
| 4.2 | <b>Vermindering</b><br>Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.                                                         | We zullen de variatie binnen de experimenten beperken en goede statistisch onderbouwde proeven uitvoeren, waardoor het minimale aantal dieren gebruikt hoeft te worden. We hebben een jarenlange ervaring met dit soort muizenproeven wat de uitvoering van deze studie met minimale aantallen muizen en minimaal ongerief verzekerd.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 4.3 | <b>Verfijning</b><br>Verklaar de keuze voor de                                                                                                                           | De kennis en expertise die in het verleden is opgebouwd vanuit het kanker onderzoek in muizen met een defecte afweer (immuunsysteem) is ongekend                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

groot en laat ook zien dat deze muis uitermate geschikt is om nieuwe behandelmethoden tegen leukemie te bestuderen en te ontdekken. Muizen met een verminderde afweer zijn in staat om menselijke leukemie te laten uitgroeien. Ook zijn er immuundeficiënte muizen gemaakt waarin het menselijk beenmerg is nagemaakt en deze muizen zijn dan ook uitermate geschikt voor de uitgroei van leukemie en het testen van een nieuwe therapie.

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

We zullen de experimenten binnen dit project zo opzetten en de therapie optimaliseren (qua hoeveelheden en frequentie) dat de dieren zo min mogelijk ongerief zullen ondervinden. De dieren zullen conform de regelgeving goede huisvesting hebben en de uitvoering van de experimenten zal alleen gebeuren door bevoegd en bekwaam personeel. Omdat de dieren een verminderde afweer hebben zullen ze gehuisvest zijn in afgeschermdde kooien om de kans op infectie zo klein mogelijk te maken. De proefdieren zullen adequate verdoving en pijnstilling krijgen.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

17 maart 2017

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee