



Niet-technische samenvatting 20173065

1 Algemene gegevens

| | |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 1.1 Titel van het project | Therapie gericht tegen T-cel Acute Lymfatische Leukemie (T-ALL) |
| 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | specifieke therapie, T-cel leukemie, testen nieuwe medicijnen |

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) | T-cel acute leukemie (T-ALL) bij kinderen is een zeldzame maar zeer ernstige vorm van leukemie. In de geïndustrialiseerde landen van West Europa komt leukemie voor bij ongeveer 40 op de 1 miljoen kinderen per jaar; 80% hiervan is acute lymfatische leukemie (ALL). T-ALL is een minder vaak voorkomende (15%), maar agressievere vorm van ALL. In Nederland betekent dit dat jaarlijks ongeveer 20 kinderen met T-ALL worden gediagnostiseerd, waarvan tachtig procent geneest na behandeling met een zeer zware combinatie chemotherapie. Bij ongeveer een kwart van de patiënten keert de ziekte terug na de behandeling. Veel van deze patiënten komen te overlijden omdat de leukemie in veel gevallen resistent is geworden tegen verdere behandeling. Chemotherapie is vaak niet specifiek gericht tegen kankercellen en brengt ook veel nevenschade toe aan gezonde cellen en weefsels in het lichaam van patiënten. Kinderen die genezen van T- |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

ALL ontwikkelen door deze neveneffecten vaak op latere leeftijd ernstige complicaties die de kwaliteit van leven beïnvloedt. Deze complicaties omvatten groei- en ontwikkelingsstoornissen, botnecrose, onvruchtbaarheid, of soms zelfs de ontwikkeling van een nieuwe vorm van kanker. Het hoofddoel van ons onderzoek is om betere en specifiekere therapie voor patiënten met een T-cel leukemie te ontwikkelen. Hiertoe willen we huidige chemotherapie combineren met nieuwe middelen die gericht kankermechanismen kunnen uitschakelen. Het voordeel is tweeledig; mogelijk kan de dosis van huidige chemotherapie verminderd worden waarbij de kans op complicaties op latere leeftijd wordt verminderd, en anderzijds worden de kankercellen nu gericht bestreden waardoor we mogelijk meer patiënten kunnen genezen.

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

Maatschappelijk belang:
Het einddoel van dit project is om enkele veelbelovende middelen getest te hebben in een muismodel. Resultaten uit dit onderzoek moeten als noodzakelijke basis dienen om dit soort middelen verder te kunnen testen op patiënten met een T-cel leukemie door middel van klinische trials.
Wetenschappelijk belang:
Om bovenstaand maatschappelijk einddoel te bereiken willen wij de functie van T-cel leukemie genen en hun werkingsmechanismen verder ontrafelen om zo mogelijke doelwitten van gerichte therapieën te identificeren. Hiervan kunnen ook patiënten met een andere vorm van leukemie of volwassen patiënten met een T-cel leukemie (waarbij momenteel slechts 50 procent van de patiënten geneest) die vergelijkbare kanker mechanismen hebben profiteren.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Deze aanvraag betreft een maximum van 6915 muizen over een periode van 5 jaar.

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

Een deel van de muizen zal ziek worden en leukemie ontwikkelen. Voor deze dieren kiezen we voor een humaan eindpunt waarbij muizen opgeofferd worden bij eerste duidelijke ziekteverschijnselen (op dat moment is er sprake van matig ongerief) zodat ze niet langdurig lijden. Bij een klein percentage (5%) schatten we dat we de eerste ziekteverschijnselen niet tijdig opmerken en dat dit percentage muizen mogelijk nog enkele dagen ernstig ongerief ondergaat voordat ze opgeofferd worden.
Er sprake van een lichte ongerief voor muizen die geofferd worden (1) voor het verzamelen van cellen of organen voor transplantatie doeleinden, in-vitro experimenten in het lab, of (2) voor het monitoren van afwijkingen in normale T-cel ontwikkeling.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

Licht ongerief: 2878
Matig ongerief: 3837
Ernstig ongerief: 200

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Dieren worden altijd gedood aan het einde van de proef en in de meeste gevallen worden organen of cellen verzameld voor analyse, in vitro experimenten, of voor transplantatiedoeleinden.

4 Drie V's

- 4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdier vrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.
- We hebben veel experimenten in het lab uitgevoerd waarbij we hebben gekeken naar de werkingsmechanismen van nieuw ontdekte kankergenen en de invloed van nieuwe middelen op de groei van patiënten cellen. We zijn nu op een punt gekomen dat we deze ontdekkingen in een diermodel moeten verifiëren omdat het processen zijn die niet meer in het lab zijn na te bootsen. Deze processen zijn afwijkingen in T-cel ontwikkeling en het optreden van mutaties in T-cellen die leiden tot leukemie.
- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
- Van de vele nieuwe middelen die uitgetest worden in het lab worden slechts de meest belovende middelen getest op therapeutisch vermogen in een diermodel. Voordat wordt overgegaan tot in-vivo validatie zijn middelen reeds uitgebreid getest in het lab op kanker cellijnen en leukemiecellen van patiënten. Voor in-vivo ziektemodellen kiezen we modellen waar we van weten dat ze binnen een voorspelbare tijd een zichtbare ziekte ontwikkelen. Deze ziekteontwikkeling kunnen we volgen door het aantal leukemie cellen in het bloed van muizen te meten. Door gebruik te maken van dit soort muis ziektemodellen is er weinig variatie in het moment van ziekteontwikkeling tussen muizen onderling. Hierdoor worden de effecten van nieuwe middelen al in een kleine populatie van muizen zichtbaar, waardoor de groepen muizen klein gehouden kunnen worden.
- 4.3 **Verfijning**
Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.
- Binnen dit onderzoek hebben we gekozen om gebruik te maken van muizen. Uit historisch oogpunt zijn we het meest bekend met muismodellen en is de muis ook het best gedefinieerde model binnen het kankeronderzoek. Bovendien zijn de genetische modificaties in al onze modellen alleen beschikbaar in muizen.
- Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.
- Bij leukemie ontwikkeling in de muizen letten we op ziekteverschijnselen (zoals afwijkend gedrag, gewichtsverlies, kromme houding, witte oren, verzorging) waardoor we vrijwel altijd de ontwikkeling en ernst van leukemie zien aankomen. Daarnaast wordt wekelijks de percentages leukemie cellen in het bloed van muizen gemeten waarbij een stijging in het aantal leukemie cellen gerelateerd is aan de ernst van de ziekte. Voor al deze muizen wordt een humaan eindpunt gehanteerd en eindigen de experimenten altijd voordat de muizen langdurig ernstig ongerief ondervinden door deze ziekte. Dit humane eindpunt is voor ons ook het wetenschappelijk eindpunt.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum 12 januari 2018

Beoordeling achteraf Ja

Andere opmerkingen Nee

