



Niet-technische samenvatting 20174124

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Nieuwe behandelingen voor chronische lymfatische leukemie
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Leukemie, muis, medicijnen, immuuntherapie

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project. <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
	<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)	<p>Chronische lymfatische leukemie (CLL) is de meest voorkomende vorm van leukemie in de westerse wereld. Ondanks de ontwikkeling van nieuwe medicijnen en therapieën is de ziekte nog steeds ongeneeslijk doordat de CLL cellen ongevoelig worden.</p> <p>De lymfeklier speelt een bepalende rol in de ontwikkeling van de ziekte. De interactie tussen CLL-cellen en omliggende cellen in de lymfeklier beschermt de CLL-cellen tegen celdood. Daarom is er interesse in het gebruik van combinaties van medicijnen die deze interactie verstoort.</p> <p>In dit project ontwikkelen wij twee nieuwe behandelstrategieën voor CLL. Aan de ene kant testen we combinaties van medicijnen die direct invloed hebben op de CLL-cellen. Daarnaast onderzoeken we hoe immuuntherapie, een therapie waarbij het afweersysteem van het lichaam zelf de kankercellen</p>
---	--

opruimt, effectief kan worden toegepast in CLL.

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- In dit project zoeken we naar combinaties van medicijnen die in muizen effectiever zijn dan de behandeling van CLL met één medicijn. Verder zullen de effecten van deze middelen meer inzicht geven in de onderliggende processen van CLL. Omdat de medicijnen in de experimenten vaak al in de kliniek gebruikt worden of in onderzoek worden beproefd, kunnen de uitkomsten uit onze experimenten snel worden toegepast in nieuw onderzoek bij patiënten. Hoewel immuuntherapie effectief is in andere vormen van leukemie, zijn de resultaten voor CLL teleurstellend. Onze aanname is dat dit een gevolg is van een door CLL veroorzaakt defect in de stofwisseling van bepaalde afweercellen. Het onderzoek in dit project is gericht op het identificeren en repareren van dit defect zodat immuuntherapie een betere optie is voor de behandeling van CLL.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- Voor deze experimenten gebruiken we 4680 muizen.
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- Afhankelijk van het medicijn dat de dieren krijgen, kunnen sommige tijdens de behandeling een maagsonde ingebracht krijgen, wat kortdurend ongemak veroorzaakt. Ook krijgen ze enkele malen een injectie in de buikholte of in een ader en soms worden ze geïnfecteerd met een virus of bacterie. Het verloop van de infectie verschilt per ziekteverwekker en varieert van geen symptomen tot lusteloosheid.
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
- Licht 23%
Matig 77%
Ernstig 0%
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?
- Alle dieren zullen na afloop van het experiment worden gedood.

4 Drie V's

- 4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.
- Er zijn geen proefdiervrije methodes beschikbaar om dit onderzoek uit te voeren. Kweekschalen experimenten met cellen afkomstig uit CLL dieren kunnen tot op zekere hoogte gebruikt worden voor initiële testen, maar kunnen niet exact het samenspel van alle typen cellen in de lymfeklier nabootsen. Ook het verplaatsen van CLL-cellen tussen het bloed en de milt/lymfeklier kan alleen in diermodellen worden onderzocht. Verder kunnen CLL-cellen van patiënten in het laboratorium alleen voor korte perioden worden bestudeerd.
- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo
- We hebben een analyse gedaan waarmee we het aantal benodigde dieren hebben geschat. Het gebruik van ons model, waarbij cellen van een donor muis met CLL worden ingespoten bij meerdere gezonde muizen, vermindert

gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

de variatie in de uitkomsten vergeleken met de variatie in een spontaan CLL model. Hierdoor zijn er minder dieren nodig.

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.

De muis die voor dit CLL-onderzoek wordt gebruikt, de TCL1 muis, lijkt qua ziekteverloop veel op CLL in mensen. De TCL1-muizen ontwikkelen spontaan CLL, op relatief hoge leeftijd en met grote variatie. Transplantatie van CLL-cellen in gezonde dieren heeft twee grote voordelen boven het spontane model: 1. Het ziekteverloop is vele malen sneller waardoor de dieren minder lang in de proef zitten, 2. Doordat alle dieren met dezelfde hoeveelheid tumorcellen beginnen is er veel minder variatie dan in het spontane model. Door middel van kweekschalen experimenten met losse cellen afkomstig uit dieren met CLL kunnen we een aantal aspecten testen, waardoor de dieren niet het hele experiment door hoeven te maken.

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

De ontwikkeling van leukemie wordt met metingen van witte bloedcel aantallen gevolgd, wat een goede aanwijzing is voor de ernst van CLL. Het is bekend dat als er minder dan 150 miljoen per milliliter witte bloedcellen in het bloed aanwezig zijn de dieren geen of weinig ongerief ondervinden. Daarom wordt dit aantal gekozen als moment om de muis uit het experiment te halen en te doden. Lusteloosheid en een opgezette buik worden als een ander punt gebruikt om het experiment met die muis te beëindigen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

29 januari 2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee