



Aanvulling Niet-technische samenvatting

Beoordeling achteraf 20173066-BA

1.1 Titel van het project	1 Algemene gegevens Muis modellen van humane acute leukemie bij kinderen voor leukemische cel amplificatie en het preklinisch testen van de <i>in vivo</i> effectiviteit van nieuwe medicijnen.
2.1 Welke diersoorten zijn gebruikt?	2 Gebruik dieren Voor dit project is gebruik gemaakt van muizen.
2.2 Hoeveel dieren zijn gebruikt?	Er zijn tijdens de looptijd van dit project 223 muizen gebruikt. Dit is een lager aantal dieren dan verwacht op het moment van de aanvraag. Dit heeft verschillende oorzaken: Tijdens de aanvraag zijn aannames gedaan over de maximale hoeveelheid materiaal van patiënten dat beschikbaar zou komen en in muizen vermeerderd zou moeten worden, de hoeveelheid geschikte medicijnen die in het laboratorium gevonden zouden worden en het idee dat elk medicijn op meerdere manieren getest zou moeten worden. Echter, tijdens het project bleek zowel de hoeveelheid leukemie materiaal als de hoeveelheid veel belovende medicijnen een stuk lager uit te vallen. Daarbij bleek ook de vertaling van het laboratorium naar de dieren niet altijd 1 op 1 te zijn. Met andere woorden: veel belovende medicijnen laten lang niet altijd effect lieten zien in de complexe omgeving van de muis. Hierdoor zijn minder experimenten in muizen uitgevoerd. Daarnaast was er door het besluit om met name te kijken naar medicijnen waar al veel over bekend is in proefdieren en mensen in het licht van andere ziektes, er weinig tot geen aanleiding om eerst de verdraagzaamheid van specifieke medicijnen te testen voordat het effect op de leukemie bekeken kon worden, aangezien deze informatie al beschikbaar was. Als laatste is het project door verhuizing van het laboratorium en de wisseling van/ vermindering van het aantal personeelsleden dat gekwalificeerd is om dierexperimenten uit te voeren veel later echt van start gegaan. Hierbij speelt ook de Coronacrisis een rol, waardoor het uitvoeren van dierexperimenten volledig stil is komen te liggen voor een aantal maanden en vervolgens slechts met restricties weer heeft mogen plaatsvinden.

2.3 Wat is het werkelijke ongerief dat de dieren hebben ondergaan?

Het werkelijke ongerief dat deze dieren hebben ondergaan is ~90% matig, ~9% licht en ~1% ernstig. Het ongerief valt daarmee lager uit dan initieel ingeschat. Door de ontwikkeling van de leukemie nauwlettend te monitoren, kon het ongerief voor de dieren worden beperkt. Daarnaast is tijdens het project gedeeltelijk overgestapt op een andere methode van het transplanteren van de leukemiecellen welke minder ongerief voor de dieren tot gevolg heeft.

3.1 Wat zijn de belangrijkste opbrengsten van het project?

3 Opbrengsten

Eén van de belangrijkste opbrengsten verkregen uit dit project is de vermeerdering en veiligstelling van zeldzaam, waardevol materiaal oorspronkelijk afkomstig van kinderen met acute leukemie. Ook hebben we tijdens dit project modellen kunnen opzetten waarmee we de therapie gegeven aan kinderen met leukemie kunnen nabootsen. Hierdoor kunnen we in vervolg onderzoek beter aantonen hoe waardevol een nieuwe medicijn is ten opzichte van de huidige therapie en op welk moment van behandeling deze het beste gegeven kan worden. Daarnaast heeft dit project ons in staat gesteld om vast te stellen of verschillende medicijnen die in het laboratorium veelbelovend leken ook daadwerkelijk veelbelovend waren in een gecompliceerde omgeving als een muis als model voor de patiënt.

Dit project is opgebouwd uit grote hoofddoelen, waaronder groepen van onafhankelijke experimenten zijn beschreven die bijdragen aan het bereiken van de hoofddoelen. Deze groepen van experimenten zijn gekarakteriseerd bij bijvoorbeeld een te testen medicijn of specifiek leukemie materiaal. Hierdoor zijn per hoofddoel veel experimenten aangevraagd om veel verschillende medicijnen te kunnen evalueren en al het kostbare leukemie materiaal dat we ontvangen vanuit het ziekenhuis te kunnen vermeerderen. Tijdens de loop van dit project is er hard gewerkt om de hoofddoelen te realiseren door het uitvoeren van de verscheidene onafhankelijke experimenten gecategoriseerd onder deze hoofddoelen. Voor de onafhankelijke experimenten uitgevoerd onder deze hoofddoelen zijn de directe doelen inderdaad bereikt en hebben we waardevolle inzichten behaald. Echter, door het grote karakter van de hoofddoelen, zijn de hoofddoelen slechts gedeeltelijk bereikt. Ondanks het behalen van de doelen per onafhankelijk experiment, hebben we helaas tot op heden nog niet een medicijn gevonden met meerwaarde ten opzichte van de huidige behandeling. Hiermee is het ultieme uiteindelijke doel van dit project helaas nog niet bereikt.

De resultaten voortkomend uit dit project hebben daarnaast wel bijgedragen aan het verkrijgen van meerdere subsidies, zodat wij het onderzoek naar deze agressieve vormen van acute leukemie bij kinderen kunnen blijven voortzetten met als uiteindelijk doel de overleving en kwaliteit van leven voor deze jonge patiënten zo spoedig mogelijk te verbeteren.

4 Nieuwe inzichten

4.1 Zijn er nieuwe inzichten die kunnen leiden tot vervanging, vermindering en/of verfijning?

Helaas blijft onderzoek in muizen noodzakelijk voor het vermeerderen en veiligstellen van het waardevolle patiënten materiaal, omdat dit materiaal bij de huidige stand van de wetenschap niet vermeerderd kan worden in het laboratorium. Ook het testen van hoe goed medicijnen de leukemie bestrijden vereist de complexe omgeving van een proefdier voor dit vertaald kan worden naar de menselijke situatie. Voor dit onderzoek is dus geen vervanging mogelijk.

Het focussen op medicijnen waar al veel data over beschikbaar is in diermodellen en vanuit de kliniek voor bijvoorbeeld andere ziektes heeft wel geleid tot een vermindering in het gebruikte aantal dieren. Door de beschikbaarheid van al deze data kon namelijk het testen op verdraagzaamheid van het medicijn overgeslagen worden en meteen getest worden of het medicijn effectief is in het bestrijden van leukemie.

Voor een deel van de experimenten hebben we de transplantatie methode kunnen verfijnen, waarbij het materiaal direct in de bloedbaan (intraveneus) wordt ingespoten. Dit in plaats van injectie in het bot van de poot, wat een chirurgische procedure onder narcose is. Voor materiaal dat niet goed groeit na injectie direct in de bloedbaan blijft de meer belastende methode via het bot noodzakelijk. Daarnaast zijn we in staat geweest om sommige samples te voorzien van een marker waardoor we met behulp van beeldvormende technieken in de tijd heel gevoelig kunnen meten hoeveel cellen er in het dier aanwezig zijn en op welke locatie deze cellen zich bevinden. Hierdoor kunnen we eerder dan met bloedanalyse zien hoe de uitgroei van de leukemie verloopt en dus eerder inschatten wanneer het dier zich ziek zal voelen (Verfijning). Daarnaast hoeven we geen dieren getransplanteerd met deze samples te doden om te kijken waar de cellen zich op verschillende momenten bevinden, bijvoorbeeld voor en na behandeling, maar kunnen we dit in het levende dier over tijd volgen. Hierdoor zijn er minder dieren nodig om de vraag te beantwoorden wat de hoeveelheid leukemie op een bepaalde locatie op een bepaald moment in tijd is (vermindering).

5 In te vullen door CCD

Publicatie datum

21-12-2023

Andere opmerkingen

Dit betreft een beoordeling achteraf.