



Niet-technische samenvatting 2015114

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Regeneratieve geneeskunde om botvorming en beenmerg te herstellen en/of te vormen
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Mesenchymale stam cellen, bot herstel, beenmerg vernieuwing en herstel van grote botdefecten

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)	Een groot botdefect in patiënten, bijvoorbeeld als gevolg van het chirurgisch verwijderen van een kaaktumor, wordt dat op dit moment behandeld door opvulling met bot dat verwijderd wordt van elders in de patiënt. De belangrijkste nadelen van deze patiënt-eigen bot transplantaten zijn pijn en een extra defect elders in het lichaam waar dit eigen bot geoogst is, zoals de bekkenkam. Dit fundamenteel wetenschappelijk onderzoeksproject heeft als doel om nieuwe behandelingen te ontwikkelen gebaseerd op het maken van extra patiënt-eigen bot. Om dit te bereiken gaan we de interacties bestuderen die ontstaan tussen geïmplanteed "nieuw vormende botconstructen" (bestaande uit combinaties van cellen, materialen en eiwitten) en de gastheer (in dit geval het dier, en uiteindelijk de patiënt). Met
---	---

deze kennis kunnen we de constructen zo ontwerpen dat ze betere botvorming geven.

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

Wetenschappelijk belang

Interacties tussen verschillende soorten cellen en tussen cellen en materialen zijn belangrijk voor de vorming van functionele weefsels. Het identificeren van de rol van de gastheer zal leiden tot methoden om sneller en grotere stukken nieuw bot te vormen en zal ook van belang zijn voor andere toepassingen waar extra weefsel nodig is voor herstel. Verder zal de opgedane kennis over vorming van nieuw beenmerg bijdragen aan de behandeling van leukemie.

Maatschappelijk belang

Veel patiënten met grote botdefecten worden nu suboptimaal behandeld. Betere behandeling van grote botdefecten zal de medische en niet-medische kosten (arbeidsverzuim) verlagen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

In deze studie worden muizen en ratten gebruikt. In de periode van 5 jaar verwachten we niet meer dan 3100 dieren te gebruiken, waarvan 2020 muizen en 1080 ratten.

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

Muizen en ratten die onder de huid een construct geïmplantiseerd krijgen zullen mild ongemak ervaren als gevolg van de verdoving en de kleine snee in de huid. Bij sommige dieren bestuderen we de vorming van beenmerg in het nieuw gevormd bot. Hierbij worden de dieren bestraald en deze dieren kunnen de eerste dagen moe en misselijk zijn (matig ongemak). We zullen ook onderzoeken hoe het door ons nieuw gevormde bot reageert na contact met een menselijk afweersysteem. In deze studie worden muizen met verzwakte afweer geïnjecteerd met menselijke ontstekingscellen (mild ongemak). In de laatste fase van het project willen we (met de beste gevonden combinaties) onderzoeken of onze nieuwe techniek ook grotere botdefecten in dieren kan herstellen. Deze operaties vinden plaats onder narcose en pijnstilling om het ongemak voor de dieren te beperken. Deze dieren zullen matig ongemak ervaren.

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

Wij verwachten dat de dieren de volgende niveaus van ongemak zullen ervaren

Muizen, 3/4 mild, 1/4 matig

Ratten 2/3 mild, 1/3 matig

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

All dieren worden geëuthanaseerd aan het eind van de proef zodat de implantaten en andere weefsels van het dier kunnen worden bestudeerd.

4 Drie V's

4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije

Helaas is er op dit moment geen kweekmodel dat de complete complexiteit van interacties tussen bot, bloedvaten en het beenmerg kan imiteren. Dit houdt ook in dat de vorming van compleet nieuw bot met beenmerg (nog) niet mogelijk is in het weefselkweek-laboratorium.

alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

4.2 **Vermindering**

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

Wij zullen zoveel mogelijk experimenten in het kweeklaboratorium uitvoeren voordat we dierexperimenten beginnen. Hiermee, willen wij het aantal dieren zo veel mogelijk reduceren. Daarnaast implanteren wij 4-6 constructen in ieder dier. Dit levert weinig extra ongerief op voor de dieren, maar vermindert het aantal dieren dat nodig is 4-6 maal. Met statische berekeningen bepalen we van te voren hoeveel dieren er minimaal nodig zijn om wetenschappelijk verantwoorde conclusies te trekken. Als laatste maken we herhaalde opnames in de tijd in dezelfde groepen dieren. Hierdoor kunnen we elk dier als eigen controle gebruiken (minder variatie) en hoeven we voor elk tijdstip geen nieuwe groep dieren te gebruiken.

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.

Gebruik van dieren met een verzwakt afweersysteem is nodig om de implantatie van menselijke cellen toe te staan. Door ook gebruik te maken van dieren met een gewoon afweersysteem kunnen we de botvorming in volledig "normale" dieren bestuderen als we dierlijke cellen of geen cellen gebruiken. Deze experimenten zijn ontworpen om zo min mogelijk ongemak (stress en pijn) te veroorzaken bij de dieren.

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

Dieren zullen na elke ingreep dagelijks worden gecontroleerd. Daarnaast worden alle dieren dagelijks gecontroleerd door de staf van de dierenfaciliteit. Dit verzekert dat onverwachte omstandigheden snel worden opgemerkt, en er passende actie wordt ondernomen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

2 december 2015

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen