

## 1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Onderzoek naar het ontstaan en een betere behandeling van kinderleukemie
1.2	Looptijd van het project	15-7-2015 - 15-7-2020
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Kanker, leukemie, chemotherapie, transplantaties, mouse

## 2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- Hoger onderwijs of opleiding
- Forensisch onderzoek
- 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 de meest voorkomende vorm van kanker bij kinderen en ontstaat door een ophoping witte bloedcellen als gevolg van fouten (mutaties) in het DNA. Bepaalde (combinaties van) mutaties zorgen ervoor dat leukemiecellen relatief ongevoelig zijn voor chemotherapie, wat leidt tot een verminderde kans op genezing. Het laboratorium kinderoncologie onderzoekt hoe (combinaties van) mutaties van invloed zijn op de normale bloedcelontwikkeling, het ontstaan van leukemie en de therapie respons. Hiertoe worden weefselkweek (in vitro) experimenten gecombineerd met (in vivo) proefdierexperimenten.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Meer inzicht in leukemie ontwikkeling en de mechanismen die leiden tot therapie resistentie in de patiënt. Hierdoor kunnen, nieuwe, persoonsgerichte therapieën worden ontwikkeld voor de behandeling van leukemie bij kinderen.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	In totaal zullen maximaal 4870 muizen in een periode van 5 jaar worden gebruikt
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Voor onze studies worden mutaties aangebracht in bloedcellen van de muizen. Een deel van deze dieren zal een leukemie ontwikkelen. Dit gaat gepaard met een verslechterde conditie, verminderde eetlust en een verhoogd infectierisico. Ook zullen er dieren worden getransplanteerd met humane/muizen (leukemie) cellen. Voorafgaand aan de transplantatie moeten de dieren in bepaalde gevallen worden bestraald. Dit levert ongerief op, in de vorm van vermoeidheid en verminderde eetlust. Na transplantatie kan zich een tumor ontwikkelen. Ook zullen sommige muizen worden behandeld met chemotherapie, die bijwerkingen kunnen opleveren.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	60% van alle dieren (2922 van 4870) zullen matig ongerief ervaren en 40% zullen licht ongerief ervaren.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? Dieren worden tijdens of direct na beëindiging van de proef gedood waarna de organen worden geanalyseerd.

---

## 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. Terwijl leukemie cellen ongecontroleerd groeien in het lichaam van de patiënt, groeien deze niet of nauwelijks in weefselkweek. Dat maakt gebruik van diermodellen onmisbaar voor het leukemie onderzoek. Bovendien kunnen humane leukemie cellen alleen succesvol gepropageerd worden in immunodeficiënte muizen en niet in andere diersoorten.

---

4.2 **Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt. Per experiment berekenen we het minimale aantal dieren dat nodig is om een betrouwbaar antwoord op de vraag te krijgen. Indien nodig, worden deze berekeningen uitgevoerd met hulp van een biostatisticus.

---

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 afgelopen jaren hebben wij veel ervaring opgedaan met het uitvoeren van studies in muizen. Daarom kunnen wij steeds beter de afweging maken welke benadering de beste is om een geschikt antwoord te verkrijgen op onze wetenschappelijke vraagstelling.

---

4.4

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

Voor ons onderzoek is een aantal handelingen als bestraling, beenmergtransplantatie en chemotherapiebehandeling noodzakelijk. Hoewel deze methoden worden geoptimaliseerd voor een minimale belasting, levert dit matig ongerief op. Dieren zullen verder regelmatig worden gescreend op de volgende symptomen van leukemie/lymphomen: kortademigheid, rechtopstaande haren, dikke buik, verminderde beweging/activiteit in de kooi of andere tekenen van ongerief. Muizen die ziek zijn zullen tijdig uit experiment worden gehaald en gedood worden. Alle handelingen en controles van de dieren worden door ervaren personen uitgevoerd die opgeleid zijn om ongerief bij de muizen te herkennen.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

22 juli 2015

Beoordeling achteraf