



Niet-technische samenvatting 2015201

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Pathofysiologie en therapie ontwikkeling voor hematologische maligniteiten (leukemie, myeloom, myelodysplasie, myelofibrose)
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Gehumaniseerd muizenmodel, hematologische tumoren (van patiënten), biobank van geëxpandeerde patiëntenmateriaal

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translatieel 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)	Achtergrond/wetenschappelijke vraagstelling Bij de behandeling van beenmergkanker, zoals acute leukemie en multipel myeloom blijkt het percentage genezen patiënten nauwelijks toe te nemen en schommelt dit al vele jaren rond 50% bij leukemie en rond 10% bij multipel myeloom. Hoewel patiënten in eerste instantie goed reageren op therapie, blijkt er vaak een klein restant aan tumorcellen te zijn dat de behandeling heeft overleefd en waarvan uit de ziekte weer kan terugkeren. Deze tumorcellen blijken veelal ongevoelig (resistent) te zijn geworden voor therapie. De oorzaak hiervoor kan liggen in veranderde genetische kenmerken van de tumorcellen. Soms waren deze veranderingen al vanaf het begin aanwezig in een klein aantal tumorcellen, soms ontstaan deze tijdens en vaak dóór de
---	---

therapie. In dit project maken wij gebruik van een eerder door ons ontwikkelde methode waarbij we in muizen, onder de huid, tumorcellen die van de patiënten zelf afkomstig zijn, kunnen laten uitgroeien. Daarbij hebben we geconstateerd dat de tumorcellen hun kenmerkende groei-eigenschappen én het patroon van gevoeligheid of resistentie voor therapie, behouden.

Voor dit doel gebruiken we muizen met een verzwakt immuunsysteem. Het is echter wel essentieel om eerst een drager (scaffold genoemd) die met stamcellen is bezaait, onder de huid (subcutaan) te implanteren. Dit groeit in een aantal weken uit tot een knobbelje weefsel met daarin bot/beenmergachtige structuren van humane origine. Wanneer hierin vervolgens van patiënten afkomstige tumorcellen in geïnjecteerd worden, fungeert dit als een voedingsbodem voor de tumorcellen en kunnen de cellen uitgroeien tot tumoren.

De doelstelling van dit project is om beenmerg of bloedmonsters van de leukemie of myeloompatiënten (die afgenomen worden ofwel vóór therapie (bij diagnose) en ná chemotherapie (als de ziekte terugkeert) in muizen te laten uitgroeien tot tumoren. Na euthanasie van de muizen worden de tumoren verwijderd en uitgebreid geanalyseerd en gekarakteriseerd. Tevens worden de tumorcellen ingevroren ten behoeve van het aanleggen van een zogenaamde biobank van hematologische tumoren.

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

Wetenschappelijk belang:

De bij de patiënten afgenomen beenmerg-/bloedmonsters leveren lang niet altijd voldoende tumorcellen op voor aanvullend onderzoek en wanneer de behandeling eenmaal is gestart, zijn er bij de patiënten geen "oorspronkelijke" cellen van het "diagnose-stadium" meer aanwezig. Middels de biobank krijgen we de beschikking over een grote hoeveelheid oorspronkelijk (patiënten) tumor materiaal van de verschillende typen leukemie en multipel myeloom (en verschillende stadia van de ziekte), zónder dat we daarvoor opnieuw tumorcellen bij muizen hoeven te laten uitgroeien. Deze biobank fungeert als bron van volledig gekarakteriseerde patiënten tumorcellen waarmee selectief, specifieke in vitro en in vivo experimenten uitgevoerd kunnen worden. In een ander onderdeel van het onderzoeksprogramma worden deze tumorcellen weer gebruikt voor onderzoek dat gericht is op therapie-ontwikkeling. Zodoende draagt dit project bij aan het verkrijgen van een verbeterd inzicht in de specifieke (genetische) kenmerken van therapie-resistente hematologische tumoren, (dus de "zwakke plekken in de verdediging" van de tumorcellen). Hierdoor wordt duidelijk waarop nieuwe immuno-chemotherapie bij patiënten met deze specifieke kenmerken, moet worden afgestemd.

Maatschappelijk belang:

Van de circa 1200 personen per jaar in Nederland, die een beenmergkanker ontwikkelen, geneest minder dan de helft. De reden is veelal therapieresistentie. Dit project vormt het startpunt voor aanvullende studies die op hun beurt een belangrijke bijdragen kunnen gaan leveren aan het verkrijgen van betere behandelingsmogelijkheden, door het ontwikkelen en uittesten van nieuwe chemotherapie met of zonder immuuntherapie. Deze behandelingen worden in het hier beschreven gehumaniseerde muizenmodel in de preklinische fase op hun effectiviteit getest, met het doel deze ook klinisch en op de tumorspecifieke kenmerken ("de zwakke plekken") te gaan toepassen bij leukemie- en myeloompatiënten.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Er wordt alleen met muizen gewerkt. Tijdens de looptijd van het project van 5 jaar worden in totaal 2100 muizen gebruikt.

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

Bij de muizen die voor dit project worden gebruikt zullen er subcutaan tumoren gaan groeien. Deze ontstaan vanuit subcutaan geïnjecteerde tumorcellen die afkomstig zijn van leukemie - of myeloom patiënten. De groei van tumoren wordt gevolgd m.b.v. schuifmaat metingen. Vóórdat er ongerief optreedt wordt het experiment beëindigd door middel van euthanasie.

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

Ongerief: matig

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Aan het eind van het experiment worden de dieren op humane wijze gedood, teneinde weefsels voor verder onderzoek te kunnen verkrijgen.



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.

Vanwege de eerder gebleken onmogelijkheid om leukemie/myeloom patiënten-materiaal met behoud van specifieke kenmerken, *in vitro* te laten uitgroeien, is het ook niet mogelijk om *in vitro* de specifieke (groei-)eigenschappen van de tumorcellen van patiënten te bestuderen en, in een latere fase van het onderzoek, ook niet om *in vitro* nieuwe chemo-immuno-combinatie therapieën uit te testen.

4.2 **Vermindering**

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

In het voorafgaande onderzoek is gebleken dat het mogelijk is om met 3 muizen per patiëntmonster voldoende materiaal te verkrijgen voor verder onderzoek én voor opslag in de diepvries biobank voor toekomstige experimenten.

4.3 **Verfijning**

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersoort(en) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

We hebben gekozen voor muizen met een verzwakt immuunsysteem omdat hierin tumorcellen van patiënten kunnen uitgroeien. Daarvoor is het wel essentieel dat we eerst subcutaan bij deze muizen "humane beenmergachtige structuren" laten uitgroeien. In het "model" dat in voorafgaand onderzoek door ons is ontwikkeld blijft de groei van de tumorcellen veelal beperkt tot de subcutane locatie waarin de tumorcellen zijn geïnjecteerd. Wij zien weinig uitgroei van tumorcellen in muizenorganen (bijv. lever, milt, beenmerg) waardoor er, ten opzichte van andere leukemiemodellen, minder ongerief optreedt.

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

Wij werken volgens de code-of-practice kankeronderzoek. Waar mogelijk worden handelingen uitgevoerd onder narcose; indien mogelijk, wordt een antagonist toegediend; postoperatieve pijnbestrijding wordt toegepast; meting en registratie van de grootte van de tumoren wordt gebruikt om het humane eindpunt tijdig te kunnen vaststellen; indien relevant wordt het lichaamsgewicht gebruikt om een eventueel HEP te kunnen bepalen; aan het eind van het experiment worden de dieren gedood volgens de richtlijn 2010/63/EU.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

25 september 2015

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen