



Niet-technische samenvatting 2015286

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Regulering van differentiatie en zelfvernieuwing van hematopoietische stamcellen
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | bloedvormende stamcellen, veroudering, leukemie, stamceltransplantatie

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.* 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)	Bloedvormende (hematopoietische) stamcellen zorgen er voor dat gedurende ons leven alle verschillende typen bloedcellen in voldoende mate worden aangemaakt. Zij doen dit door zichzelf te vernieuwen en door uit te rijpen tot rode- of witte bloedcel of bloedplaatjes. Hoe het moleculaire proces van uitrijping en zelfvernieuwing van stamcellen verloopt is slechts zeer beperkt begrepen. Ontsporingen van dit proces kunnen leiden tot een tekort aan bloedcellen, hetgeen zich kan manifesteren als bloedarmoede of afgenomen afweer, of juist tot een overschot aan bloedcellen, culminerend in leukemie. Het doel van dit project is om te begrijpen hoe stamcellen op moleculair nivo de juiste keuzen maken om zich zelf te vernieuwen dan wel uit te rijpen, en hoe gedurende veroudering dit proces moeizamer verloopt.
3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Een beter begrip in de mechanismen die ten grondslag liggen aan bloedcelvorming zal leiden tot een beter begrip omtrent het ontstaan van leukemieën, zal kunnen leiden tot methoden om stamcellen buiten het lichaam om te vermeerderen, zal kunnen leiden tot strategieën om stamcelveroudering te voorkomen of zelf om te keren, en maakt het mogelijk om verschillende typen uitgerijpte bloedcellen buiten het lichaam om te genereren. Gezamenlijk zal deze kennis patiënten die bloedziekten ontwikkelen ten goede komen.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Voor dit onderzoek worden muizen gebruikt. Op grond van de omvang van de door ons voorgestelde experimenten verwachten wij in de komende 5 jaar 9580 muizen te gebruiken.
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De meeste proefdieren zullen worden gebruikt als stamceldonor of stamcelontvanger. De eerste categorie dieren wordt, op verschillende leeftijden, getermineerd zonder enige verdere behandeling. De negatieve gevolgen voor het welzijn van deze stamceldonoren blijft derhalve erg beperkt. Stamcelontvangende proefdieren worden geconditioneerd met chemotherapie of bestraling om hun eigen bloedvormende systeem te vernietigen of te verzwakken. De negatieve gevolgen voor deze, vaak bestraalde, muizen zijn derhalve een tijdelijk verlies van lichaamsgewicht en een toegenomen ontvankelijkheid voor infectie (kort na bestraling, voortkomend uit tijdelijke verminderde bloedcelproductie). In sommige experimenten zullen stamcellen worden getransplanteerd waarin door middel van genetische manipulatie genen worden geactiveerd of juist onderdrukt. In voorkomende gevallen kan dit leiden tot leukemievorming. De negatieve gevolgen voor het welzijn van getransplanteerde dieren is over het algemeen gering tot matig, tenzij leukemie optreedt.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Muizen: Gering 95%, matig 5%, ernstig 0%. Deze inschatting is gemaakt op grond van gegevens uit de afgelopen 5 jaar en wordt per experiment verduidelijkt in de bijlagen. Aangezien de aard van de in deze aanvraag voorgestelde experimenten niet wezenlijk afwijkt van die van de voorgaande jaren voorzien wij geen verschuiving in deze verdeling.
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	dieren worden gedood in het kader/na afloop van de proef

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.

De functie van bloedvormende stamcellen kan slechts worden vastgesteld door deze te transplanteren in dieren waarin de eigen bloedcelvorming is verstoord. Hoewel uitgebreide in vitro en andere moleculaire analyses ook zullen worden gebruikt ter nadere karakterisatie, kan slechts het uitlezen van het vermogen van getransplanteerde stamcellen tot bloedcelvorming na vivo transplantatie de functie van de testen stamcellen definitief bepalen.

Ook voor in vitro experimenten zullen eerst primaire stamcellen van stamceldonoren moeten worden geïsoleerd. Hoewel wij in ons lab ook geregeld gebruik maken van cellijnen, zijn juist in cellijnen het zelfvernieuings- en differentiatieproces verstoord, en zijn deze dus beperkt toepasbaar.

4.2 **Vermindering**

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

Voor iedere proef zal een inschatting worden gemaakt van de grootte van het te verwachten in vivo effect, en op grond daarvan zal het aantal benodigde dieren worden bepaald. Het is van belang om op te merken dat ons lab een meer dan 20-jarige ervaring heeft in het uitvoeren van experimenteel hematologische studies en beenmergtransplantaties, zodat in het algemeen een zeer goede inschatting gemaakt kan worden van het aantal benodigde dieren. Tevens zal, voordat over gegaan wordt tot in vivo stamceltransplantaties, eerst uitgebreid in vitro onderzoek plaats vinden met de gemanipuleerde test stamcellen, zodat ook op grond hiervan een inschatting kan worden gemaakt van het te verwachten effect.

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 is in het veld van de experimentele hematologie het enige proefdiermodel dat gebruikt wordt. Onze eigen groep heeft 20+ jaar ervaring met dergelijke studies. Bloedcelvorming in de muis vertoont grote gelijkenissen met die van de mens.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen

Dieren die gebruikt zullen worden als stamceldonor zullen weinig tot geen ongerief ervaren. De dieren die als stamcelontvanger worden gebruikt ontvangen voorafgaand en gedurende enige tijd na bestraling profylactisch antibiotica. Na transplantatie worden dieren dagelijks gemonitord, waarbij vooral gelet wordt op gewichtsafname, lichaamshouding en gedrag. Pijnbestrijding is niet noodzakelijk. Dieren die gedurende 2 weken progressief gewichtsverlies vertonen zullen, als ook

[

voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

andere signalen duiden op ongerief (gedrag/houding) worden getermineerd. Er zal extra worden gelet op de ontwikkeling van leukemieën, door middel van herhaaldelijk bloedafname.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

05-02-2016

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee