



Niet-technische samenvatting 2015345

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Therapieontwikkeling voor hematologische maligniteiten (leukemie, lymfoom, myeloom, myelodysplasie, myelofibrose)
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Gehumaniseerd muizenmodel, hematologische tumoren (van patiënten), leukemie, therapie-resistentie, immuun-chemotherapie.

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
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☐ Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	☐ 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)	Achtergrond/wetenschappelijke vraagstelling Bij de behandeling van beenmergkanker, zoals o.a. acute leukemie en multipel myeloom blijkt het percentage genezen patiënten nauwelijks toe te nemen en dit schommelt reeds 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 overleeft en dan weer teruggroeit. Deze tumorcellen zijn dan veelal ongevoelig (resistent) geworden voor therapie. Hierbij spelen twee met elkaar samenhangend oorzaken een belangrijke rol. Ten eerste kan de resistentie zijn oorzaak vinden in de veranderingen in de genetische eigenschappen van de tumorcellen. Daarnaast is recent overtuigend aangetoond dat therapie-resistentie mede beïnvloed wordt door de steunweefsels rondom de tumorcellen (het
---	--

“tumorbed”, ook wel de tumor “micro-omgeving” genoemd). Dit blijkt voor zowel chemotherapie als voor immunotherapie het geval te zijn. Dit maakt het noodzakelijk om bij het ontwikkelen van nieuwe therapieën de tumorcellen altijd te testen in aanwezigheid van de “natuurlijke” tumoromgeving.

Als de resistentie zijn oorzaak vindt in een genetisch veranderde tumorcel dan waren deze veranderingen mogelijk al vanaf het begin aanwezig; misschien slechts in een klein aantal tumorcellen en die dan door de therapie worden uitgeleefd en uitgroeien en de ziekte keert terug. Maar ze kunnen ook zijn ontstaan tijdens en misschien wel, dóór de therapie. Een belangrijke doelstelling in dit project is om uit te zoeken welke genetische veranderingen er in de tumoren aanwezig zijn, of zijn ontstaan en die de oorzaak zijn van het falen van de therapie. Nieuwe therapie kan dan speciaal dáár op worden gericht.

In dit project maken we gebruik van een eerder door ons ontwikkelde methode waarbij we, in muizen, tumorcellen die van de patiënten zélf afkomstig zijn, kunnen laten uitgroeien. Dat lukt omdat we daar op de eerste plaats muizen met een verzwakt immuunsysteem voor gebruiken (die humane tumorcellen niet afstoten) en vooral omdat we in deze muizen ook een humane micro-omgeving hebben weten te genereren. Hierdoor kunnen de tumorcellen bestudeert worden terwijl ze omgeven zijn door de dezelfde, eigen micro-omgeving waarin ze zich bij de patiënten bevinden.

Hiervoor is echter wel essentieel om eerst een drager (scaffold genaamd) die met stamcellen is bezaaid, onder de huid te implanteren. Dit groeit uit tot een knobbeltje weefsel met daarin bot en beenmergachtige structuren van humane origine. Wanneer daarin vervolgens van patiënten afkomstige tumorcellen worden geïnjecteerd, gaan deze zich hierin vestigen en uitgroeien tot tumoren. Wij zien daarbij dat de tumorcellen hun kenmerkende eigenschappen én het patroon van gevoeligheid dan wel resistentie voor therapie, behouden.

De tumorcellen die in dit project worden gebruikt, zijn afkomstig uit een biobank die momenteel wordt opgebouwd met daarin van patiënten afkomstige hematologische tumoren (leukemie, lymfoom, myeloom, myelodysplasie en myelofibrose) die in voorafgaande en lopende projecten zijn gekarakteriseerd en getest op uitgroei in het muizenmodel. De tumorcellen zijn afgenomen bij diagnose (tumorcellen van nog niet eerder behandelde patiënten) of op het moment van de terugkeer van de ziekte (tumorcellen van therapie-resistente patiënten).

De belangrijkste doelstelling van dit project is het testen van potentiële nieuwe cytostatica en verschillende vormen van immunotherapie (monoclonale antistoffen; ook wel bekend als eiwit-therapie) en cellulaire therapie voor de behandeling van de verschillende vormen van leukemie en multipel myeloom en deze vervolgens bij patiënten te gaan toepassen. De therapie kan overigens zowel op de “tumorcel” als op het “tumorbed” gericht zijn

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

Wetenschappelijk belang:

Het verkrijgen van een verbeterd inzicht in de specifieke (genetische) kenmerken van de resistente hematologische tumoren, (dus de “zwakke plekken in de verdediging” van de tumorcellen), waarop nieuwe therapieën (chemo- of immunotherapie of de combinatie) gericht moeten worden. Als bekend is wat de specifieke gevoeligheid van de tumorcellen van de betreffende patiënt is, kan dáár de (klinische) therapie op worden afgestemd. Hierdoor kan mogelijk de levensduur van patiënten worden verlengd en de kans van de patiënten op genezing, in belangrijke mate doen toenemen.

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. Het hier beschreven project kan een belangrijke bijdragen leveren aan het verkrijgen van betere behandelingsmogelijkheden, door het ontwikkelen en uittesten van nieuwe chemotherapie met of zonder immunotherapie. Deze behandelingen worden preklinisch in een gehumaniseerd muizenmodel op hun effectiviteit getest, met het doel deze vervolgens klinisch 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 2550 muizen gebruikt.

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve

Om de met stamcellen bezaaide scaffolds bij de muizen subcutaan te kunnen plaatsen worden er (onder narcose) drie kleine sneetjes gemaakt op de (kaalgeschoren) huid op de rug om aan weerszijden daarvan de scaffolds te kunnen plaatsen. De sneetjes

gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

wordt gehecht; de dieren krijgen pijnstilling en ze worden enkele dagen geobserveerd om vast te kunnen stellen dat de wondjes zijn geheeld. Daarna volgt een periode van waarin zich een humane beenmergachtige omgeving in de scaffolds kan ontwikkelen; dit duurt circa 2 maanden. Daarna worden tumorcellen, door de huid heen, in de scaffolds geïnjecteerd waarna er subcutaan tumoren zullen gaan groeien, waarna de dieren chemotherapie en/of immunotherapie krijgen toegediend. Dit veroorzaakt matig ongerief. Vanwege de aard van de behandeling zal met name chemotherapie een negatief effect hebben op het algemeen welbevinden en de dieren zullen tijdelijk wat gewicht verliezen. Na de therapie zal dit weer herstellen. Bij immunotherapie worden minder bijwerkingen verwacht en zal het ongerief daarvan minder zijn.

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

Ongerief: 2000 dieren matig; 550 (fok) dieren licht

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Aan het eind van het experiment worden de dieren 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 proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

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

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

Voor therapie ontwikkeling gerelateerde experimenten zijn 4 muizen per experimentele groep voldoende om duidelijke antwoorden te krijgen op onze vraagstelling. Dit aantal is bepaald aan de hand van een statistische toets. Deze wijst uit dat het door ons beoogde therapeutische effect van een bepaalde behandeling, met 4 dieren per groep voldoende nauwkeurig bepaald kan worden om dat statistisch te kunnen onderbouwen.

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.

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 voor dit doel is ontwikkeld blijft de groei van de tumorcellen in het algemeen beperkt tot de subcutane locatie waarin de tumorcellen zijn geïnjecteerd. Wij zien weinig uitgroeien 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 medicijn toegediend waardoor de dieren direct bijkomen; postoperatieve pijnbestrijding wordt toegepast; meting en registratie van tumoren om het humane eindpunt tijdig te kunnen vaststellen; indien relevant wordt het lichaamsgewicht gebruikt om een eventueel HEP te kunnen vaststellen; 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	05-02-2016
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee