



Niet-technische samenvatting 20171644

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	De rol van aangeboren bloedafwijkingen op de ontwikkeling van acute leukemie
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Leukemie, beenmergfalen, transplantatie, bloedstamcellen, embryonale ontwikkeling

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)	Acute myeloïde leukemie is een levensbedreigende vorm van bloedkanker. Nog steeds sterven gemiddeld meer dan 50% van de patiënten binnen 5 jaar na diagnosestelling aan de gevolgen van de ziekte. De prognose hangt sterk af van de genetische afwijkingen in de leukemiecellen en van de voorgeschiedenis van de ziekte. Met name leukemie patiënten met een voorgeschiedenis van een pre-leukemische aandoening hebben een slechte levensverwachting omdat alle tot nog toe beschikbare behandelmethode voor leukemie bij deze patiënten tekort schieten. Waarom deze patiënten zo slecht reageren op de behandeling is onbekend. Het doel van dit project is om meer inzicht te krijgen in de ontwikkeling van leukemie bij patiënten met een pre-leukemische aandoening. We testen een nieuwe hypothese in zebavis dat een defect tijdens de ontwikkeling van bloedstamcellen in het ongeboren embryo een effect hebben op de ontwikkeling van leukemie later in het leven. Uit deze data kunnen we mogelijk nieuwe therapie
---	---

aangrijpingspunten vinden of biomarkers die een slechte prognose voorspellen en zo de behandeling beter afstemmen op de vorm van leukemie bij de patiënt.

- | | | |
|-----|---|--|
| 3.2 | Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | <p>Wetenschappelijk belang:
Het verkrijgen van nieuwe inzichten in het ontstaan van leukemie.</p> <p>Maatschappelijk belang:
Nieuwe aangrijpingspunten voor de behandeling van acute myeloïde leukemie patiënten die thans niet kunnen worden genezen.
Vroegtijdige detectie bij kinderen en volwassenen met pre-leukemische aandoeningen, waardoor het ontstaan van myeloïde leukemie kan worden voorkomen.</p> |
| 3.3 | Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? | Er wordt uitsluitend gebruik gemaakt van het zebavis model. Het geschatte aantal te gebruiken dieren gedurende 5 jaar bedraagt maximaal 7870 genetisch veranderde zebavissen. |
| 3.4 | Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? | <p>Dieren zullen worden gebruikt om heel nauwkeurig in kaart te brengen wat het effect van aangeboren mutaties, ook gevonden bij patiënten, heeft op het bloed en de bloedstamcellen. Deze studies lopen tot 24 maanden, waar zebavissen normaal maximaal 18 maanden worden aangehouden. Mogelijk treden er bij de mutanten verschijnselen van leukemie op. Aan de hand van welbekende symptomen zullen de dieren direct worden geëuthanaseerd. Hierdoor blijft ongerief, veroorzaakt door een tekort aan gezonde cellen, tot een minimum beperkt. Bij de verouderingsstudies verwachten we een 10% uitval.</p> <p>In transplantatie-experimenten zullen ontvanger-zebavissen worden bestraald en getransplanteerd met genetisch gemodificeerde donor bloedstamcellen. Als gevolg van de bestraling worden de dieren immuun gecompromitteerd. Dit kan leiden tot infecties. Om infecties tegen te gaan worden immuuncellen mee getransplanteerd.</p> <p>Volwassen dieren zullen worden blootgesteld aan een hitte schok om een transgen te induceren. Bij de volwassen vissen verwachten we 15% uitval na deze experimenten.</p> |
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | Maximaal 6896 dieren vallen in de categorie licht ongerief (88%) en Maximaal 974 dieren vallen in de categorie matig ongerief (12%) |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | Zebavissen zullen worden gedood waarna de bloedvormende en -bevattende organen uitgebreid worden onderzocht. |

4 Drie V's

- | | | |
|-----|---|--|
| 4.1 | Vervanging
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven | <p>Leukemie is een ziekte van de bloedvormende stamcellen. Deze cellen kunnen we niet in vitro maken of vermeerderen. Daarom moeten we deze cellen uit o. a. het niermerg van dieren halen.</p> <p>Daarnaast is het ziekteproces dat ten grondslag ligt aan leukemie</p> |
|-----|---|--|

doelstelling en waarom proefdier vrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

heterogeen en complex. Dit kan niet in een proefdier vrij model worden nagebootst en bestudeerd.

4.2 **Vermindering**

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

Vissen zijn eileggend en er worden voor het verkrijgen van de embryo's geen volwassen dieren opgeofferd. Op deze manier worden er minder dieren gebruikt. Experimenten worden uitgevoerd na een zorgvuldige statistische onderbouwing, waardoor het aantal dieren in het experiment toereikend, maar niet bovenmatig is.

4.3 **Verfijning**

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

In deze studie willen wij het effect van een mutatie in het embryo volgen tijdens het leven. Het zebrafisemodel is uitermate geschikt om de embryonale bloedstamcellen te volgen omdat het dier transparant is en omdat voor de embryonale studies veel minder volwassen dieren nodig zijn omdat de ouders in leven blijven na de productie van de embryo's. Om nadelige gevolgen van de bestraling tegen te gaan (kans op infecties) worden er extra immuuncellen aan de ontvanger vissen gegeven. Optioneel worden de dieren individueel gehuisvest in stilstaand water tot 1 week na de transplantatie.

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

De vissen worden dagelijks gecontroleerd op welzijn. Ook worden de dieren wekelijks bekeken onder een microscoop om donorcellen te detecteren in de ontvanger vissen. Zodra dieren vermageren of afwijkend gedrag vertonen worden de dieren geëuthanaseerd om verder ongerief te voorkomen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

12 december 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee