Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 2016692

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Het verminderen van graft-versus-host ziekte met behulp van afweer cellen
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	graft-versus host ziekte; weefsel schade, aangeboren afweer, chemotherapie, bestraling

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
- ☐ 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)

Allogene stam cel transplantatie is een behandeling voor diverse vormen van bloedkanker. In veel gevallen leidt dit tot genezing van de patiënt. Het grootste probleem bij stam cel transplantaties is het optreden van graft-versus-host ziekte. Dit is een ernstige complicatie die levensbedreigend kan zijn, en vaak gepaard gaat met ernstig verlies van kwaliteit van leven. Weefselschade door chemotherapie en bestraling is belangrijke risicofactor is voor het ontwikkelen van graft-versus-host ziekte. Chemotherapie en bestraling zijn nodig als voorbereiding op de stam cel transplantatie. Een van de organen waar graft-versus host ziekte vaak optreed is de darm. Recent is gevonden dat cellen van het aangeboren afweersysteem een belangrijke rol spelen bij wondheling in de

		darm. In dit project wordt uitgezocht hoe deze afweercellen de darm herstellen na weefselschade. Daarnaast zullen mogelijkheden worden onderzocht om met behulp van deze afweercellen schade door chemotherapie of bestraling, en vervolgens het ontstaan van graft-versus-host ziekte, te verminderen.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Het uiteindelijke doel van het onderzoek is om de signalen te identificeren die bijdragen aan het verminderen van graft-versus-host ziekte door het verbeteren van het herstel van de darm. Binnen dit project zal in muis modellen van darm schade en graft-versus-host ziekte onderzocht worden hoe afweercellen de darm beschermen en repareren. Tevens zal onderzocht worden of deze kennis gebruikt kan worden om weefselschade en graft-versus-host ziekte tegen te gaan. Dit onderzoek zal nieuwe inzichten geven in de samenwerking tussen afweercellen en darmcellen die essentieel is voor het repareren van schade.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Tijdens de looptijd zullen maximaal 4933 muizen nodig zijn.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Om de situatie in kanker patiënten na te bootsen zullen de proefdieren worden blootgesteld aan chemotherapie of worden bestraald. In beide gevallen zal dit leiden schade aan organen met veel delende cellen, voornamelijk de darm. Daarnaast zal een gedeelte van de dieren een beenmergtransplantatie krijgen en graft-versus-host ziekte ontwikkelen. Dit leidt tot een ontsteking van de darm en de huid.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	De verwachte ernst is licht in 16% en matig in 84% van de dierproeven.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Aan het eind van het experiment worden de dieren op humane wijze gedood om organen voor verdere wetenschappelijke analyse 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.	Het ontstaan van schade door chemotherapie of bestraling en de ontwikkeling van graft-versus-host ziekte zijn een samenspel tussen darmcellen, bloedcellen en de inhoud van de darm die bestaat uit bacteriën en voedingscomponenten. Deze samenwerking is dusdanig complex dat geen enkel in-vitro of in-silico experiment in staat is om dit voldoende na te bootsen.

4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Voorafgaand aan een studie wordt de benodigde groepsgrootte statistisch berekend. Door gebruik te maken van gestandaardiseerde dieren (dezelfde erfelijke achtergrond, vrij van ziekteverwekkers) wordt de benodigde groepsgrootte verder beperkt. Onze experimenten zijn worden gefaseerd uitgevoerd, waardoor het aantal benodigde dieren zoveel als mogelijk wordt beperkt.
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.	Er zullen muizen gebruikt worden omdat de muis modellen voor darmschade en graft-versus-host ziekte een waarheidsgetrouw beeld geven van de ziekte in patiënten. Daarnaast zijn alle mogelijkheden om afweercellen en darmcellen te onderzoeken voor deze diersoort beschikbaar.
	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	De dierproeven worden uitgevoerd door deskundig personeel. Door het toepassen van de aanbevelingen uit de Code of Practice Welzijnsbewaking zorgen we voor een optimale borging van het dierenwelzijn binnen de mogelijkheden van het onderzoek. Strenge criteria voor de toepassing van humane eindpunten zorgen ervoor dat dierenwelzijn niet ernstiger wordt aangetast dan onvermijdelijk is in het licht van de wetenschappelijke uitkomsten.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	23 februari 2017
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee