Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 2017855

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Onderzoek naar verschillende subtypen humane bloedkanker om betere behandelmethoden te kunnen ontwikkelen voor leukemiepatiënten
1.2	Looptijd van het project	5jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Kanker, leukemie, chemotherapie, muizenmodel, transplantaties

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)

Bloedkanker komt vaak voor bij zowel kinderen alsook volwassenen. De ziektes die hier onder vallen zijn onder andere myeloide leukemie, lymphoide leukemie en myelodysplastisch syndroom. Deze ziektes ontstaan door een sterke verhoging van niet goed uitgerijpte witte bloedcellen in het lichaam als gevolg van DNA fouten (mutaties). Door deze mutaties (of combinaties ervan) kunnen verschillende voorloper cellen van de witte bloed cellen onbeperkt doorgroeien. De ziekte is erg heterogeen door een veelvoud aan mogelijke mutaties, combinaties ervan en de genetische achtergrond van de patiënt zelf. Hierdoor moet specifieke chemotherapie worden ontwikkeld voor de verschillende subtypes van deze ziekte. Verder kunnen bepaalde mutaties ervoor zorgen dat de bloedkankercellen moeilijker door chemotherapie te raken zijn. Dit kan dan leiden tot resistente cellen die na de therapie weer uit

		kunnen groeien en de kans op genezing aanzienlijk verlagen. Het laboratorium Experimentele Hematologie doet daarom onderzoek naar het ontstaan van bloedkanker (voornamelijk leukemie) en naar de invloed van de verschillende (combinaties van) mutaties op de bloedvorming (hematopoiëse) en het ziekteverloop. Tevens wordt er gezocht naar therapeutische doelen in deze processen om de (ontwikkeling van) chemotherapie doelgerichter en efficiënter te laten verlopen. Hiertoe worden experimenten die gebruik maken van weefselkweek (in vitro) uitgevoerd en op basis van de behaalde resultaten gecombineerd met (in vivo) proefdierexperimenten. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van muizen zonder eigen immuunsysteem.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Meer inzicht in de mechanismen die leiden tot ontwikkeling van bloedkanker zoals leukemie en resistentie voor chemotherapie in de patiënt. Hierdoor kunnen nieuwe therapiemogelijkheden worden ontwikkeld die specifieker toe zijn toegespitst op de behandeling van de vele verschillende subtypes bloedkanker bij kinderen en volwassenen.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	In totaal zullen maximaal 2475 muizen over een periode van 5 jaar worden gebruikt
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Voor onze studies worden de muizen geïnjecteerd met leukemiecellen die een subtype van de ziekte nabootsen (model cellen) of direct afkomstig zijn van leukemie patiënten (patiënten cellen). Een deel van deze dieren zal een leukemie ontwikkelen. Voorafgaand aan deze transplantaties moet een deel van de dieren worden bestraald. Dit levert mogelijk ongerief op, in de vorm van vermoeidheid en verminderde eetlust. Hierdoor ontvangen de dieren in deze periode een speciaal aanvullend dieet dat makkelijk verteerbaar is en een hoog energie gehalte heeft. Ook zullen we in een deel van de muizen een menselijke omgeving (humane niche) implanteren om de ontwikkeling van tumoren in de beenmerg omgeving te onderzoeken. Deze niches geven een betere representatie van het ziektebeeld in de patiënt dan normale (IV) injectie modellen. Hiervoor moeten de muizen onder narcose kleine implantaten onder de huid op de rug ontvangen. Gezien dit ongerief kan opleveren wordt voor goede pijnstilling en aanvullend dieet (hoge energie) gezorgd om het herstel optimaal te laten verlopen. 6-8 weken later ontvangen deze muizen een injectie met tumorcellen(afkomstig van bij voorbeeld een leukemie patiënt) rechtstreeks in de implantaten. Ontwikkeling van bloedkanker oftewel tumoren in de beenmerg omgeving in deze muizen modellen gaat in sommige gevallen gepaard met een verslechterde conditie, verminderde eetlust en gewichtsverlies. Hier wordt nauwlettend voor gescreend en de dieren worden tijdig uit het experiment gehaald. Ook de tumorgroei wordt nauwlettend gevolgd en de muizen worden uit het experiment gehaald ruim voordat de tumormassa te groot wordt. De behandeling van groepen van muizen met chemotherapie kan ook bijwerkingen opleveren, hier wordt goed op gelet en indien nodig adequaat op gereageerd.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Ongeveer 80% van alle dieren (1980 van 2475) zullen matig ongerief ervaren en 20% (controle dieren) zullen licht ongerief ervaren.

3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Dieren worden tijdens of direct na beëindiging van de proef op een humane manier onder verdoving gedood, waarna de organen worden opgewerkt en geanalyseerd in het laboratorium.

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.	Terwijl bloedkankercellen ongecontroleerd in het lichaam van de patiënt uitgroeien, groeien deze cellen niet altijd (vergelijkbaar met het menselijke ziektebeeld) in de weefselkweek. Dat maakt gebruik van diermodellen onmisbaar voor het onderzoek naar deze types kanker. Bovendien groeien humane bloedkankercellen alleen succesvol en vergelijkbaar met het originele ziektebeeld in immunodeficiëntie muizen (muizen zonder eigen immuunsysteem).
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Per experiment berekenen we het minimale aantal dieren dat nodig is om een betrouwbaar antwoord op de onderzoeksvraag te krijgen. Indien nodig, wordt de hulp ingeroepen van een expert in biostatistiek. Door de mogelijkheid om maximaal 4 op zichzelf staande hematologische maligniteiten/tumoren te creëren per muis, wanneer voor het "hu- scaffold" model met humane niches wordt gekozen, kan het aantal dieren dat per patiënten sample wordt benodigd enorm omlaag worden gebracht zonder statistische significantie te verliezen. Waar vroeger 4 muizen nodig waren om 4 hematologische maligniteiten/tumoren te creëren kan dit nu met behulp van een muis worden gedaan.
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 afgelopen jaren hebben wij veel ervaring opgedaan met het uitvoeren van studies bij muizen. Op basis van deze ervaring kunnen wij steeds beter afwegen welke experimentele aanpak de beste is om een geschikt antwoord te verkrijgen op onze wetenschappelijke vraagstelling en de belasting van de dieren zo laag mogelijk te houden.
	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Voor ons onderzoek zijn een aantal handelingen zoals bestraling, implantatie van "humane niches" en het toepassen van chemotherapie noodzakelijk. Hoewel deze methoden door ervaring in ons lab zijn geoptimaliseerd voor een minimale belasting van de muizen, levert dit matig ongerief op. In onze muizenstudies zal regelmatig worden gescreend op de bekende symptomen van bloedkanker: verminderde voedselopname (gewichtsverlies), kortademigheid, rechtopstaande haren, dikke buik, verminderde beweging/activiteit in de kooi of andere tekenen van ongerief. Muizen die een of meer van deze symptomen vertonen zullen tijdig uit experiment worden gehaald en op een humane wijze onder verdoving gedood worden. Alle handelingen en controles van de dieren worden door ervaren personen uitgevoerd die opgeleid zijn om ongerief bij de muizen te

	herkennen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	17 maart 2017
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee