



Niet-technische samenvatting 2016735

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Evaluatie van tumorigeniciteit van pluripotente stamcellen met behulp van muismodellen
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	stamcel, therapie, veiligheid, tumorvorming, muismodel

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)	Pluripotente stamcellen zijn de 'oercellen' waaruit alle orgaansystemen van ons lichaam zich ontwikkelen. Deze cellen kunnen normaal alleen in een embryo gevonden worden. Embryonale stamcellen mogen niet gebruikt worden voor stamceltherapie. Echter, in 2007 is ontdekt dat ook bepaalde cellen uit volwassenen opnieuw kunnen worden geprogrammeerd tot deze pluripotente stamcellen. Daarmee vormen deze zogenoemde geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPSC) een nieuwe oplossing voor ethische problemen rondom embryonale stamcellen. Zij bieden naast applicaties in (geneesmiddelen)onderzoek ook grote mogelijkheden voor patiënt-specifieke celtherapieën in tal van ziektes. Er is echter ook een nadeel aan het gebruik van iPSC therapie. Er bestaat een risico dat deze cellen tumoren kunnen veroorzaken bij gebruik in kliniek. Daarom is het zeer belangrijk die kans op het veroorzaken van tumoren (de tumorigeniciteit) van deze humane iPSCs te onderzoeken. In immuundeficiënte muizen word vormen deze cellen als het
---	--

	wel goed gaat (goedaardige) gezwellen na injectie. In het geval dat de cellen een kwaadaardige tumor zouden ontwikkelen is dat in het bloed te meten. Omdat om ethische redenen hiPSC derivaten niet in mensen getest kunnen worden, is er een model nodig om de veiligheid van deze cellen te testen. Tot nu toe wordt dat in muizen gedaan. In dit project willen wij de mogelijkheden onderzoeken om de klinische veiligheid van deze iPSCs te testen met behulp onderzoek van het bloed. Om te bewijzen dat dit kan, moeten we echter de gegevens kunnen vergelijken van de bloedmonsters met de gegevens van de muismodellen. Om de mens zo goed mogelijk na te bootsen, gebruiken wij zogenaamde gehumaniseerde muizen: zij hebben een menselijk afweer systeem in plaats van een muizen afweersysteem.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? Wij verwachten met dit project inzicht te krijgen in de invloed van het menselijke afweersysteem op de tumorgeniciteit van hiPSCs. Bovendien denken wij een model te kunnen ontwikkelen waarmee de veiligheid van hiPSCs kan worden getest voor gebruik in de kliniek. Dit om gebruik van hiPSCs in stamceltherapie mogelijk te maken in de toekomst.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? 1080 (aantal muizen): NSG muizen (immuundeficiënte muizen) en gehumaniseerde NSG muizen
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? De muizen kunnen ongerief ondervinden van de injecties, zoals stress en pijn. Ze ondergaan stress door desorientatie bij het ontwaken uit de anesthesie (Isoflurane) en lichte irritatie en moeizamer lopen door subcutane tumorgroei.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? matig
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop? De dieren worden aan het einde van het experiment geëuthanaseerd omdat we de organen verder willen onderzoeken.

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. Op dit moment is er nog geen alternatief welke is geaccepteerd door de autoriteiten. Omdat het humane immuunsysteem erg complex is, zijn hier geen goede <i>in vitro</i> alternatieven voor. Dit betekend dat het op dit moment dus (nog) niet mogelijk is om deze vraag te beantwoorden zonder het gebruik van proefdieren. Wij willen echter laten zien dat een nieuw ontwikkelde test in het lab gebaseerd op cel kweken dezelfde gegevens kan opleveren als welke nu met de diermodellen worden gebruikt. Als dat lukt, kunnen in de toekomst veel dieren worden bespaard met deze alternatieve methode.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt. Wij hebben ons model al goed weten al gevalideerd en weten dat wij met een heel klein aantal dieren (n=3) betrouwbare gegevens kunnen vinden.

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.

Voor dit experiment is gekozen voor NSG-muizen en voor gehumaniseerde NSG muizen (NSG muizen met een human immuno-system). NSG is een immuundeficiënte muis die vaak wordt gebruikt om stem cellen te onderzoeken. Onze groep heeft hier al veel materiaal verzameld wat ook voor dit project gebruikt kan worden. Na een injectie met cellen in de muis gaan deze groeien. Zodra ze groot genoeg zijn (ongeveer zo groot als een kleine knikker) wordt de tumor uitgenomen en gaan we die onderzoeken. Het wegnemen van de tumor gebeurt onder narcose en met goede pijnbestrijding. We laten de muis bijkomen om in het bloed nog te zien of er geen ongewenste effecten zijn nadat de tumor eruit is zoals een uitzaaiing. Daardoor kan goed worden aangetoond dat de meting in het bloed overeenkomt met de aard van de cellen: goedaardig of kwaadaardig en hoeven we niet de dubbele hoeveelheid muizen te gebruiken.

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

Technisch ervaren personeel zal de dierproeven uitvoeren, waardoor de kans op ongerief voor de muizen zo laag mogelijk blijft. Waar van toepassing zullen anesthesie en pijnbestrijding worden toegepast.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

10 januari 2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee