Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 20173387

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Het bestuderen van het proces van bindweefselvorming in beenmergfibrose
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Beenmergfibrose, bloedkanker, nieuwe therapieën

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- x Fundamenteel onderzoek
- x 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)

Primaire myelofibrose (‘beenmergfibrose’) wordt gekenmerkt door de doorgaande verdringing van bloedvormende cellen in het beenmerg door overmatige bindweefselvorming. Dit leidt tot een falende aanmaak van bloedcellen door het lichaam en daarmee uiteindelijk tot de dood. De biologische oorzaken van de ziekte zijn nog steeds grotendeels onbekend en er is geen therapie die tot genezing leidt. Een aantal ziekten van het hematologische (bloedvormende) systeem, zoals verschillende vormen van bloedkanker, gaan gepaard met deze toenemende mate van bindweefselvorming in het beenmerg.

De belangrijkste doelstelling van dit project is om in de bloedvormende cellen en in de cellen die verantwoordelijk zijn voor de fibrose, factoren te bepalen die de bindweefselvorming kunnen verminderen. Hiermee kunnen we op termijn hopelijk via geneesmiddelen gericht op deze factoren, de therapieën voor patiënten verbeteren.

We hebben reeds een lijst van signalen opgesteld, zowel in bloedvormende cellen als in de cellen verantwoordelijk voor de fibrose, die gerelateerd zijn aan het ontstaan en verergeren ('progressie') van de ziekte. In dit project willen we nu:

1) vaststellen welke signalen in gemuteerde menselijke stamcellen primaire myelofibrose veroorzaken,

2) onderzoeken of deze signalen bijdragen aan de progressie van de ziekte in de cellen die verantwoordelijk zijn voor de fibrose,

3) de mechanismen bepalen achter deze gewijzigde, ziekteveroorzakende signalen, en deze met geneesmiddelen proberen te corrigeren.

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

Beenmergfibrose is een levensbedreigende ziekte. Omdat de bindweefselvorming uiteindelijk leidt tot volledige verdringing van de bloedvormende cellen in het beenmerg, waarna er geen bloed meer gevormd wordt, is de gemiddelde overlevingsduur van patiënten slechts 6 jaar. Gangbare symptomen zijn gewichtsverlies, afname van spiermassa, zwakheid en vermoeidheid.

De mechanismen die de bindweefselvorming veroorzaken, zijn nog steeds grotendeels onbekend. Recent hebben wij ontdekt dat bepaalde cellen in het beenmerg (zogenaamde Gli1+ cellen) de fibrose aansturen. In dit project zullen we de onderliggende mechanismen van dit proces analyseren, door de interacties van deze Gli1+ cellen met gemuteerde bloedstamcellen te onderzoeken.

Dit zal leiden tot gedetailleerd inzicht in de stapsgewijze transformatie van de cellen die voor fibrose verantwoordelijk zijn, onder invloed van gemuteerde bloedstamcellen. Op deze manier wordt een lacune in onze wetenschappelijke kennis van het ontstaan van myelofibrose opgevuld. Met deze inzichten kunnen mogelijk ook potentiële therapeutische aangrijpingspunten worden vastgesteld, die kunnen leiden tot de hoognodige nieuwe behandelingsvormen voor patiënten met deze ziekte, gericht op genezing.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

8580 Muizen

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

Om beenmergfibrose in muizen te veroorzaken, moeten normale bloedvormende cellen in de muizen vervangen worden door gemuteerde, ziekteverwekkende bloedvormende cellen. Hiertoe worden de muizen bestraald, waarna de gemuteerde bloedvormende cellen worden

		getransplanteerd. Deze procedure kan leiden tot schade aan het weefsel van de muizen, met name weefsels van sneldelende cellen, het spijsverteringssysteem in het bijzonder.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	De verwachte ernst is licht in 30% en matig in 70% 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 is helaas niet mogelijk om het proces van bindweefselvorming en beenmergfalen na te bootsen zonder gebruik te maken van proefdieren. Dit komt hoofdzakelijk omdat bindweefselvorming en beenmergfalen bepaald worden door de complexe micro-omgeving in het beenmerg. Deze micro-omgeving kan niet adequaat nagebootst worden in een proefdiervrij alternatief.
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 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 beenmergfibrose waarheidsgetrouw beeld geven van de ziekte in patiënten. Daarnaast zijn alle mogelijkheden om bloedvormende cellen 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. 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	30 januari 2018
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee