



## Niet-technische samenvatting 202010644

## 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Therapieën voor de behandeling van kanker en bloedziekten: mogelijkheden en bedreigingen
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	cellulaire therapie, stamcellen, T cellen, graft versus host ziekte, kanker

## 2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<b>X Fundamenteel onderzoek</b>
	<b>X Translationeel of toegepast onderzoek</b>
	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 of
	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)	<p>Er wordt in toenemende mate gebruik gemaakt van zogenaamde "bloedceltherapieën". Bij deze therapieën worden verschillende typen bloedcellen aan patiënten toegediend om een divers scala aan ziektes te genezen, waaronder verschillende vormen van kanker en bloedziekten zoals bloedarmoede.</p> <p>Een al langer bestaande en bekende vorm van (bloed)celtherapie is de zogenaamde stamceltransplantatie voor bloedcel-kanker, en voor solide tumoren zoals borstkanker. Hierbij worden bloed-stamcellen en afweercellen (witte bloedcellen) toegediend aan patiënten, nadat zij eerst met chemotherapie en/of bestraling zijn behandeld. De huidige behandelingen geven veel complicaties en daarnaast is niet voor alle patiënten een geschikte donor beschikbaar, en moeten andere bronnen van stamcellen worden gebruikt. Daarom is verder onderzoek naar het kweken van deze stamcellen</p>
---	--

en de effecten van het product op de therapie noodzakelijk om de tekorten op te heffen. Een mogelijke andere bron zijn (genetisch verbeterde) cellen van de patiënt zelf.

Een nieuwere vorm van celtherapie voor de behandeling van kanker bestaat uit therapieën waarbij (afweer)cellen van een patiënt of donor op grote schaal buiten het lichaam worden opgekweekt of aangepast en daarna aan de patiënt worden toegediend. Dit leidt ertoe dat de afweercellen de aanwezige tumorcellen opruimen, met soms wel genezing van kankerpatiënten als gevolg. Er is in Nederland een aantal klinische studies voor deze therapie gaande, maar verdere verbetering en aanpassing van de protocollen is hard nodig om een hoger slagingspercentage te behalen.

Het doel van dit onderzoek is daarom het verder ontwikkelen en verbeteren van verschillende (bloed)celtherapieën.

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

Jaarlijks ondergaan in Nederland ongeveer 2000 mensen een stamceltransplantatie. Echter, bij 30-50% van de mensen die stamcellen van een donor ontvangen, ontstaan ernstige complicaties (soms leidend tot de dood) door een afweerreactie. Het verminderen van deze complicaties is een belangrijk doel omdat 1) deze behandeling beter aan kan slaan en 2) de patiënt een betere kwaliteit van leven heeft. Daarnaast is (en wordt) bij recente studies waaronder in Nederland aangetoond dat bepaalde veel voorkomende vormen van kanker (zoals huidkanker en longkanker, gezamenlijk ongeveer 11000 sterfgevallen per jaar in Nederland) bij uitstek geschikt lijken voor behandeling met afweercellen.

Transplantatie-therapieën met bloed- en afweercellen worden al in de kliniek toegepast, maar verbetering van de therapieën is noodzakelijk om de vooruitzichten voor patiënten met de genoemde ziektebeelden te verbeteren. Dit onderzoek richt zich op het verkrijgen van meer inzicht van het werkingsmechanisme van de therapieën, het optimaliseren van de kweekprotocollen, het verminderen van bijwerkingen en uiteindelijk op het verkrijgen van meer genezing van ernstig zieke patiënten. Resultaten uit het hier voorgestelde onderzoek kunnen en zullen worden vertaald naar klinische toepassing bij patiënten.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Er wordt gebruik gemaakt van muizen. Het maximum aantal dieren is 22593 muizen.

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

Muizen worden behandeld met moleculen en/of cellen van het bloedsysteem. Bestraling van de muizen is net als bij de mens soms noodzakelijk om ruimte te maken in het beenmerg voor donor (bloedstam) cellen. Door bestraling en deze behandelingen zullen de dieren maximaal matige angst of pijn ervaren en mogelijk gewichtsverlies hebben als gevolg van de bestraling en/of behandeling. Alle dieren worden dagelijks gecontroleerd en als wordt vastgesteld dat ze ernstig ongerief ervaren zullen ze worden gedood.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

De verwachting is dat de muizen cumulatief mild (59%), matig (35%), of ernstig (6%) ongerief hebben.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Aan het einde van de experimenten worden alle muizen gedood om de activiteit van de toegediende moleculen en/of getransplanteerde cellen te onderzoeken of om de ernst van de afstotingsreactie vast te stellen.



## 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.

Transfusie en transplantatie van bloedcellen leidt tot een complexe wisselwerking tussen cellen van de bloedvatwand en afweercellen. Ook is hierbij een belangrijke invloed van lokale verschillen in de aanwezigheid van voedingsstoffen (bijvoorbeeld suikers, aminozuren, vetzuren) en andere factoren (bijvoorbeeld zuurstofspanning, lokale zuurgraad). Deze wisselwerking in het lichaam kan vaak alleen in levende organisme zoals het dier worden uitgevoerd. Celweekstudies met menselijke cellen of cellijnen kunnen de studie aan deze complexe interacties ondersteunen maar niet vervangen. Ook is er geen computermodel beschikbaar die dergelijke studies in een levend dier kan voorspellen of nabootsen. Om deze redenen wordt gebruik gemaakt van muizen.

### 4.2 **Vermindering**

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

Voorafgaand aan de dier-studies wordt uitgebreid onderzoek gedaan in cellen zodat alleen dierexperimenten worden gedaan als er echt aanwijzingen zijn dat dit ook in de mens een gunstig effect gaat hebben. Voor ieder experiment zijn berekeningen uitgevoerd om het minimumaantal dieren per groep vast te stellen dat nodig is om biologische informatie te verkrijgen. Om verschillen te verminderen tussen experimenten worden muizenstammen gebruikt die onderling zo min mogelijk genetisch van elkaar afwijken. Hierdoor vereisen de experimenten een kleiner aantal dieren om significante resultaten te bereiken. Het aantal dieren wordt ook verminderd door in de experimenten alleen cruciale tijdstippen van de transplantatie/transfusie of de afstotingsreactie te bestuderen

### 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.

Deze experimenten zijn zodanig opgezet dat we alleen na uitgebreid vooronderzoek in het laboratorium de dierproeven uitvoeren. Voor het opwekken van de afstotingsreactie wordt de laagste dosis cellen gebruikt die herhaaldelijk een reactie opwekt. We gebruiken zoveel mogelijk muizenstammen die al voor eerder onderzoek zijn gebruikt zodat we de uitgevoerde experimenten goed kunnen vergelijken met reeds gepubliceerde experimenten door andere onderzoeksinstituten. Tenslotte worden diermodellen gebruikt die de beste voorspelling geven voor het ziektebeeld in de mens. Dieren met een menselijk immuunsysteem (gehumaniseerde muizen) passen het beste voor dit deel van het onderzoek. Waar mogelijk gebruiken we pijnbestrijding en anesthesie zodat dieren zo min mogelijk pijn en ongemak ervaren tijdens de experimenten.

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

.  
Binnen de dierfaciliteit zijn in het verleden vergelijkbare onderzoeken uitgevoerd. Er is in protocollen vastgelegd hoe de dieren in dit onderzoek het best verzorgd en gemonitord kunnen worden.

**5** In te vullen door de CCD

Publicatie datum

6 augustus 2021

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee