



Niet-technische samenvatting 20184667

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Stamceldynamiek in de ontwikkelende, volwassen, en ontstoken alvleesklier |
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Alvleesklier; stamcellen; groeidynamiek; pancreatitis |

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)
- Een bepaalde groep cellen, de stamcellen, staan aan de basis van de meeste soorten kanker. Deze cellen dragen bij aan het ontstaan, de groei, resistentie, en uitzaaiing van kanker. Van veel tumortypes is de identiteit en het gedrag van stamcellen inmiddels bekend. Alvleesklierkanker is de dodelijkste vorm van alle tumortypen. Het vermoeden is dat stamcellen juist in deze ziekte bijdragen aan het slechte ziekteverloop. Er is nog weinig bekend over stamcellen in deze ziekte en één van de oorzaken hiervan is de gebrekkige kennis over stamcellen in de *gezonde* alvleesklier.
- Dit onderzoek probeert met één techniek de stamcel dynamiek te bepalen in zowel een gezonde volwassen, als een ontstoken alvleesklier. Dit maakt een accurate vergelijking mogelijk tussen een gezonde en een zieke alvleesklier. Daarnaast is een belangrijk voordeel van dit model dat het niet nodig is een

inducerende stof, zoals het hormoon *tamoxifen*, toe te dienen om de groei van de stamcellen te kunnen volgen. Het vermoeden bestaat namelijk dat tamoxifen effect heeft op de stamcellen in de pancreas, zoals eerder aangetoond is in de darm. Eerder kon dit effect in de pancreas niet bepaald worden omdat de bestaande modellen afhankelijk waren van tamoxifen.

Echter, als blijkt dat ons muismodel niet geschikt is om de stamcellen tijdens de vroege ontwikkeling van de pancreas te onderzoeken zullen wij alsnog gebruik moeten maken van een muismodel waarbij we tamoxifen moeten toedienen om stamcellen te kunnen vervolgen. Voordat we deze proef gaan uitvoeren zullen we eerst het effect van tamoxifen op de stamcellen hebben vastgesteld. |

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

|Dit project draagt bij aan fundamentele kennis over het bestaan en de bijdrage van stamcellen in de verschillende stadia van de alvleesklier in een menselijk leven. Ook levert het kennis over de ontsteking die bijdraagt aan de ontwikkeling van kanker.

Dit onderzoek leidt *niet* tot nieuwe geneesmiddelen, maar de verkregen kennis kan bijdragen aan een slimmere inzet van bestaande geneesmiddelen. Bijvoorbeeld: als we weten dat er in een alvleeskiertumor relatief veel stamcellen zijn, dan kan met deze kennis eerder voor een behandelingsmethode gekozen worden die niet gehinderd wordt door deze cellen. |

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

|Voor dit onderzoek gebruiken we genetisch gewijzigde muizen. We verwachten niet meer dan 254 dieren nodig te hebben. |

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

|Voor het volgen van stamcellen in de ontwikkelende en volwassen alvleesklier van de muis zijn geen extra handelingen nodig die voor de muizen negatieve gevolgen hebben. Een deel van de muizen zal erg oud worden (tot 2 jaar), wat gepaard kan gaan met negatieve gevolgen ten gevolge van het ouder worden. Dit kan matig ongerief veroorzaken.

In een deel van de experimenten zullen muizen alvleesklier-ontsteking krijgen. De herhaalde injecties met een ontstekingsopwekkende stof veroorzaakt matig ongerief. |

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

|Er is kans op kortdurend matig ongerief door veroudering van de muizen (34 muizen). Een deel van de muizen krijgt herhaaldelijke injecties met een ontstekingsopwekkende stof gedurende twee dagen (39 muizen, matig ongerief) of tien weken (57 muizen, matig ongerief). De rest van de muizen (124) zal mild ongerief ervaren door injecties in de buik met fysiologisch zout of tamoxifen. |

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

|De muizen worden aan het einde van de proef gedood. De alvleesklier wordt verwijderd voor verdere analyse. |

4 Drie V's

4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom

|De stamcel dynamiek die we bestuderen is afhankelijk van de interactie tussen de celtypes in verschillende weefsels en die kunnen we nog niet in gekweekte cellen nabootsen. Daarom is het noodzakelijk dierproeven te doen. |

proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

4.2 **Vermindering**

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

[We bepalen het aantal dieren dat we nodig hebben, met statistische berekeningen. Tijdens de loop van het project worden deze cijfers, aan de hand van behaalde resultaten, herberekend.]

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.

[In eerder uitgevoerde experimenten met dezelfde muissoort is gebleken dat de proefopzet werkt. De experimentele ingrepen zijn veelgebruikt en geoptimaliseerd.

Per dier worden veel gegevens verzameld uit de alveesklier. Daarnaast is het belangrijk te vermelden dat de door ons gebruikte techniek in alle organen werkt zonder daarvoor extra handelingen te hoeven verrichten in levende muizen. Alle na het doden uitgenomen organen worden geanalyseerd.]

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

[De dieren worden gehuisvest en gevoed op de manier die de minste stress geeft. Pijn en ongerief worden zoveel mogelijk voorkomen door zorgvuldige monitoring en pijnbestrijding.]

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

[9 januari 2019]

Beoordeling achteraf

[Nee]

Andere opmerkingen

[Nee]