



Niet-technische samenvatting 20186764-1

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Een enzym dat tumorgroei onderdrukt
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	kanker, stofwisseling, tumorgroei

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
	<input type="checkbox"/> 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>De stofwisseling in kankercellen verloopt meestal anders en minder efficiënt dan in normale cellen. Dit wordt het Warburg effect genoemd. Dit ogenschijnlijk inefficiënte proces hebben tumorcellen nodig om snel te groeien.</p> <p>Wij hebben ontdekt dat een bepaald enzym (soluble adenylyl cyclase of afgekort, sAC) de omschakeling in stofwisseling regelt. In dit project onderzoeken we of dit ook leidt tot een veranderde vorming en groei van tumoren.</p>
---	---

<p>3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p>	<p>Wij verwachten dat een tekort aan sAC leidt tot verhoogde, en een overschot tot verlaagde tumorgroei. Het wetenschappelijke belang van deze proeven ligt in de vraag hoeveel invloed sAC heeft op het ontstaan en de groei van kankercellen. Het maatschappelijke belang is aanzienlijk: als onze verwachting correct is, kunnen geneesmiddelen worden ontwikkeld die de sAC-activiteit stimuleren en zo tumorgroei remmen.</p>
<p>3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p>	<p>Voor de twee beschreven experimenten hebben wij de volgende muizen nodig:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Voor de proeven met leverkanker hebben we 80188 muizen nodig. Dit zijn transgene dieren met een uitgeschakeld Abcb4 gen waardoor zij leverkanker krijgen. Bij een deel van de muizen is ook sAC uitgeschakeld. En ander deel van de muizen krijgt een stof ingespoten die tot tumoren in de lever leidt. Onderzocht wordt of aantal en de grootte van de tumoren afhankelijk is van sAC. 2. Levertumorcellen, die meer sAC hebben worden onder de huid ingespoten. We kijken of de groei hierdoor wordt vertraagd. Voor dit experiment hebben wij 70 muizen nodig. Indien dit experiment inderdaad verschillen oplevert, zullen wij twee cellijnen van andere oorsprong testen om te onderzoeken hoe universeel de rol van sAC is. Dan hebben we tweemaal 70, dus 140 muizen nodig (totaal van deze annex: 210).
<p>3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p>	<p>In experiment 1 gebruiken we muizen waarin het sAC-gen alleen in de lever is uitgeschakeld. De dieren ondervinden hiervan geen nadelige gevolgen. Het opwekken van leverkanker levert bijna geen ongerief mits de tumoren niet te groot worden. Omdat het een chronisch experiment betreft (duur 1 jaar) verwachten we gedurende deze periode wel wat uitval (door voortijdige dood of het bereiken van humane eindpunten, zoals overmatig vechten onder mannetjes, te groot gewichtsverlies of onverwachte en onverklaarde dood. In de experimenten met een te veel aan sAC, gebruiken we muizen waarbij de afweer is onderdrukt, om afstoting van de ingespoten cellen tegen te gaan. Verder ondervinden de dieren hinder van de inspuiting en de groei van de tumorcellen. Indien de tumoren niet te groot worden, is deze hinder beperkt.</p>
<p>3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?</p>	<p>Als gevolg van de verschillende handelingen schatten wij het cumulatieve ongerief in als matig</p>
<p>3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?</p>	<p>Na afloop worden de dieren gedood en bloed en organen verzameld voor analyse.</p>

4 Drie V's

- 4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdier vrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.
- Wij hebben in gekweekte cellen het effect van sAC onderzocht. Om te zien of dit effect tumoren onderdrukt, moeten we dierproeven doen; het effect van stofwisseling kan uitsluitend worden bekeken in levend weefsel dat de tumor bevat.
-
- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
- Voor elk experiment is een statistische analyse gedaan om met een zo klein mogelijke groep dieren toch een goed resultaat te behalen.
-
- 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.
- Alle experimenten worden uitgevoerd met methoden, waarmee wij ervaring hebben. Het gebruik van dieren die genetisch zijn aangepast, geeft de garantie dat we naar de meest extreme vorm van sAC-tekort of -overschot kijken zodat we een eventueel effect niet kunnen missen.
-
- Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.
- Het belangrijkste negatieve gevolg voor de dieren in deze experimenten is de tumorgroei. We volgen ~~tumorgroei in levende dieren~~ de leverfunctie (d.m.v. bloedwaarden) gedurende het experiment om te kunnen bepalen wanneer de leverfunctie afneemt. We zullen zo voorkomen dat ze onbedoeld te grote tumoren krijgen. Indien dat het geval is dan worden ze gedood. Als dit bij meer dan 20 procent van de dieren gebeurt, dan ~~beëindigen we het hele experiment~~ zullen de overige muizen niet langer dan dit aantal maanden gevolgd worden voordat ze ook gedood worden.
-

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	6 juli 2020
Beoordeling achteraf	n.v.t.
Andere opmerkingen	Dit betreft een wijziging.