



Niet-technische samenvatting 20209964

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Begrijpen en behandelen van uitzaaiende kanker
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar van 10-2020 tot 10-2025
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Kanker, uitzaaiingen, muizen, experimentele behandelingen

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
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.* 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) | Het bestuderen van de oorzaken en het gedrag van uitzaaiende, kwaadaardige kankercellen, met een focus op borstkanker. Het bestuderen en testen van geneesmiddelen die de uitzaaiingen van de (borst)kanker kunnen remmen en voorkomen.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Onze bevindingen en opgedane kennis vormen de basis voor nieuwe behandelmethoden voor uitzaaiende kanker. Uitzaaïing veroorzaakt sterfte onder patiënten met invasieve (borst)kanker. Er is op dit moment geen goed werkende behandeling voor mensen met uitgezaaide kanker. Onze studies zijn van groot belang omdat uitzaaiing veel ongerief veroorzaakt en zodoende kwaliteit van leven negatief beïnvloedt. Wij verwachten dat onze studies alternatieven gaan bieden voor de behandeling van uitzaaiende kanker. Dit zal maatschappelijke een grote impact hebben gezien de grote aantallen patiënten die sterven door kanker. Wetenschappelijk zullen onze bevindingen bijdragen aan een beter begrip van de biochemische mechanismen die ten grondslag liggen aan invasief kanker.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Wij gebruiken voor onze studies muizen. Wij schatten in dat we over een periode van 5 jaar maximaal 18.409 muizen te gebruiken.
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De dieren kunnen ervaren: <ul style="list-style-type: none"> - fysiek ongerief door het injecteren van borstkankercellen in de borstklier en de bijbehorende hechting. - stress door het toedienen van anesthesie of medicatie - fysiek ongerief of beperking van bewegingsvrijheid door tumorgroei. - jeuk, irritatie of pijn door invasieve tumorgroei in de huid. - moeilijkheden met ademhaling of andere moeilijkheden door uitzaaiingen van de tumorcellen naar de longen of andere organen.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Deze aanvraag omvat 5 pijlers. <ol style="list-style-type: none"> 1. Fok en monitoring van conditionele tumor muizen. Hier krijgen muizen "spontane" tumoren door genetische veranderingen. Met deze muizen fokken wij en gebruiken wij voor onze studies. 2. Het maken en in stand houden van zogenaamde "patiënt-derived xenograft" (PDX) kanker muizen. Hierbij transplanteren wij menselijke tumorcellen in ontvanger muizen. Hier is het doel om het materiaal te vermeerderen en het groei en/of uitzaaiingspatroon van de tumor te bestuderen. 3. Genetische experimenten. Hierbij wordt een foutief stukje DNA (kankergen) "aan" of "uit" gezet in de getransplanteerde tumoren. De ontvanger muis krijgt dus tumoren of tumorecellen getransplanteerd. Vervolgens kijken we of "aan" of "uit" zetten van het kankergen in kwestie invloed heeft op de groei of uitzaaiing van kanker. 4. Behandelen van tumoren met chemische tumor remmers. Hierbij behandelen we muizen met tumoren vanaf het moment dat de tumor een bepaalde grootte heeft. Deze grootte komt ongeveer overeen tumoren bij de mens bij diagnose. We gaan behandelen door middelen alleen of in combinatie met elkaar gebruiken. Het doel is om tumorgroei en uitzaaiing tegen te gaan of te remmen zonder negatieve bijwerkingen. 5. Behandeling via de tepelingang om borstkanker te voorkomen door gebruik te maken van (combinaties van) bestaande middelen. <p>Onze inschatting op basis van experimenten uit het verleden is dat 0% licht, 50,5% matig en 49,5% ernstig ongerief kunnen ervaren. De verwachting is dat in elke pijler het ongerief tot ernstig kan oplopen. Het daadwerkelijke ongerief zal in de meeste gevallen lager uitvallen dan ernstig.</p>
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Alle dieren zullen aan het eind worden gedood. In alle gevallen doen we aan het eind van de proef uitgebreid onderzoek in de weefsels waar uitzaaiingen zich kunnen bevinden.



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.

Uitzaaiing van kanker in de mens is een extreem complex proces dat van vele factoren in een levend organisme afhangt. Dit kan op dit moment niet worden nagebootst in het laboratorium. Celkweek stelt ons nog niet in staat om belangrijke factoren te testen en te bestuderen zoals de vorm, de nijging van de tumor om uit te zaaien, uitzaaiing naar andere organen, beschikbaarheid van geneesmiddelen in een levend organisme en de bijdrage van andere lichaamscellen aan tumorgroei en uitzaaiing.

De voorgestelde muisexperimenten zijn van cruciaal belang om onze bevindingen uit het laboratorium te vertalen naar een behandeling op maat voor uitgezaaide kanker bij de mens.

4.2 Vermindering

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

Indien mogelijk en afhankelijk van het tumortype kunnen we gebruik maken van een licht-gevoelige camera waarmee we de tumorcellen zichtbaar kunnen maken in de levende muis. Dit kan omdat we de tumorcellen licht kunnen laten geven. Hierdoor is het mogelijk om te zien waar de tumorcellen zich bevinden in de muizen tijdens het experiment. Dit heeft als gevolg dat er geen extra muizen gebruikt nodig zijn om het ziekteproces op een gegeven tijdstip te volgen. Dit geeft een enorme vermindering in het aantal proefdieren. Verder zorgt het gebruik van de camera ervoor dat we een experiment kunnen beëindigen voordat er veel ongerief optreedt door bijvoorbeeld uitzaaiing.

Bovendien berekenen we op basis van eerdere experimenten en met uitgebreide statistische analyses hoeveel dieren er minimaal nodig zijn om onze vragen te beantwoorden.

4.3 Verfijning

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersoort(en) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

We gebruiken bepaalde muizen, omdat uit ons onderzoek is gebleken dat deze op dit moment het beste model zijn voor deze typen (borst)kanker.

Ontvanger muizen met een amper werkend immuunsysteem worden vaak gekozen om zodoende de kans op uitgroei van materiaal te vergroten en de kans op afstoting van materiaal te verkleinen.

De combinatie van deze typen muizen zullen ons de meest juiste en klinisch relevante kennis opleveren over eventuele behandelingen van mensen met invasief en uitzaaiende kanker.

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

Alle dieren zullen regelmatig gevolgd en uitgebreid bekeken worden. Naar mate een experiment vordert en er meer kans is op negatieve gevolgen van de proef zullen we de dieren nog frequenter nakijken.

Zoals in 4.2 beschreven staat, maken we zo mogelijk in een aantal experimenten gebruik van een gevoelige camera om de tumorcellen te volgen in het levende dier. Hierdoor houden we de uitzaaiingen in de muizen goed in de gaten en weten we al dat er uitzaaiingen zijn in de longen voordat er ongerief optreedt en de dieren een afwijkende ademhaling laten zien. Hierdoor kunnen we de dieren die uitzaaiingen in de longen vertonen tijdens de algehele verdoving doden, en voorkomen dat ze er daadwerkelijk ziek van worden. Ook worden de tumoren gemeten met

een schuifmaat om te zorgen dat ze niet groter groeien dan ze maximaal mogen groeien (humane eindpunt).

De tumoren mogen tot een bepaalde grootte groeien, waardoor de nadelige gevolgen zo minimaal zullen zijn. Mocht een tumor toch ervoor zorgen dat een dier ongerief ondervindt en niet meer normaal functioneert, dan zullen we het dier uit het experiment halen.

We zullen pijnbestrijding toepassen bij de operaties.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

21 augustus 2020

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee