



Niet-technische samenvatting 20172464-7

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project Het ontwikkelen en karakteriseren van diermodellen voor kanker
- 1.2 Looptijd van het project 5 jaar
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) Kanker; oncogenen; tumorsuppressorgenen; lichaamsinvloeden op het ontstaan en beloop van kanker; omgevingsinvloeden op het ontstaan en beloop van kanker

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)
- In de westerse wereld is kanker de voornaamste doodsoorzaak en de incidentie van kanker neemt elk jaar toe (in Nederland 108.402 gevallen in 2016). Kanker ontstaat wanneer cellen zich ongebreideld vermeerderen en uitzaaien naar andere locaties in het lichaam. Dit is een gevolg van beschadigingen in een aantal genen die normaal het proces van celvermeerdering streng controleren, de z.g. 'oncogenen' en 'tumorsuppressorgenen'.
- Met nieuwe technieken zijn de laatste jaren veel van deze 'kankergenen' ontdekt en is veel geleerd over hun werkingsmechanisme. In deze studies is duidelijk geworden dat het gedrag van een kankercel in grote mate wordt bepaald door het omringende weefsel (de "micro-omgeving" van de tumor),

de voorziening van voedingsstoffen en zuurstof (de aanmaak van nieuwe bloedvaten), en het immuunsysteem. Om deze factoren te kunnen bestuderen, moet het proces van tumorontwikkeling bestudeerd worden in een levend organisme.

In dit project zullen we muismodellen voor kanker ontwikkelen en karakteriseren.

Twee soorten muismodellen worden in dit project gemaakt en bestudeerd:

1. Transplantatiemodellen: tumorcellen of cellen met mogelijk tumorigene eigenschappen worden geïmplanteed in recipiënte muizen of ratten.
2. Spontane modellen: d.m.v. genetische modificatie ontstaan tumoren uit weefsel van het dier zelf zodat tumor-organisme interacties kunnen worden bestudeerd binnen één organisme.

Met deze diermodellen kunnen vragen beantwoord worden met betrekking tot kanker bij mensen, over de biologie van kanker, over de genen die bij kanker een rol spelen, over mogelijke behandelingen, over andere factoren (bv voeding, dag/nacht ritme, virussen, carcinogene stoffen) die van invloed zijn op de ontwikkeling en uitgroei van kanker, over genetische factoren, over methoden om voorspellingen te doen over de ontwikkeling en de behandeling van kanker en over de aanpassingen van kankercellen aan hun omgeving.

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

Wetenschappelijk

Dit project verschaft nieuwe inzichten in het ontstaan en het beloop van kanker in een levend organisme waar de micro-omgeving, het metabolisme en het immuunsysteem de gevolgen van beschadigingen in oncogenen en tumorsuppressorgenen mede bepalen. Diermodellen worden ontwikkeld die het proces van tumorontwikkeling bij de mens nauwkeurig nabootsen en waarmee nieuwe preventie- en interventiestrategieën kunnen worden ontdekt en getest.

Maatschappelijk

Kanker is in Nederland doodsoorzaak nummer 1. Behandel mogelijkheden hebben vaak ernstige bijwerkingen die de kwaliteit van leven aantasten. Nieuwe therapeutische interventies zijn dus zeer noodzakelijk. Dit project zal bijdragen aan verbetering van strategieën om (uitgezaaide) kanker effectief te bestrijden en preventieprotocollen te ontwikkelen teneinde de incidentie van nieuwe kankergevallen te verminderen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Kanker bij de mens zal worden nagebootst in muizen en ratten. De genen die kanker veroorzaken in mens en dier zijn vrijwel identiek. Muizen en ratten hebben een korte generatietijd en kunnen onder gecontroleerde omstandigheden worden gehuisvest. Technieken van genetische modificatie, noodzakelijk voor experimenteel kankeronderzoek, zijn voor muizen zeer sterk ontwikkeld en tot op zekere hoogte ook voor ratten. Gedurende 5 jaar zullen t.b.v. dit project 66.200 muizen en 4.800 ratten worden gebruikt.

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

Dieren in dit project zullen ongerief ondervinden als gevolg van:

1. Genotypering: een staart-, oor- of teenknip is noodzakelijk.
2. Transplantatie: tumorcellen worden ingebracht d.m.v. injectie, orale toediening of via een chirurgische ingreep.
3. Het toedienen van reagentia (chemicaliën, virussen, antilichamen, immuuncellen, DNA) die tumorgroei beïnvloeden.

4. Tumorgroei: oppervlakkig groeiende tumoren zullen weinig last veroorzaken, maar tumoren in organen kunnen ongerief veroorzaken.
5. Het volgen van tumorgroei d.m.v. MRI, CT, PET, etc.
6. Pijn: hiervoor wordt anesthesie en/of pijnbestrijding toegepast.
7. Bestraling: teneinde het immuun systeem te verzwakken.
8. Aangepast dieet of dag/nachtritme.
9. Solitaire huisvesting

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

De mate van ongerief in dit project is als volgt verdeeld:

Licht: ~~59%~~
 Matig: ~~27%~~
 Ernstig: ~~14%~~

Muizen
 ernstig: 4%
 matig: 38%
 licht: 58%

Ratten
 ernstig: 10%
 matig: 45%
 licht: 45%

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Alle dieren worden na afloop van het experiment geëuthanaseerd en macro- en microscopisch nauwkeurig onderzocht.

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.

Bij tumorgroei zijn niet alleen tumor-intrinsieke beschadigingen in het erfelijk materiaal van een cel belangrijk, maar ook interacties met de omgeving waarin cellen zich vermeerderen. Een getrouwe nabootsing van kanker bij de mens vereist een diermodel waarin eigenschappen van het organisme (het immuunsysteem, de bloedvoorziening, het metabolisme en de micro-omgeving) het gedrag van tumorcellen beïnvloeden. Gezien de grote overeenkomst met de mens en de mogelijkheid van genetische modificatie zijn muizen en ratten zeer geschikt voor kankeronderzoek.

Tumor-intrinsieke parameters, die niet *per se* beïnvloed worden door eigenschappen van het organisme worden in celkweeksystemen bestudeerd.

4.2 Vermindering

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

Voor elk model en elke vraagstelling wordt een inschatting gemaakt van het minimaal aantal benodigde dieren voor een statistisch-betrouwbaar resultaat. Bij de keuze van modellen wordt gelet op het aantal benodigde dieren en bij gelijke wetenschappelijke waarde wordt gekozen voor het model waarbij zo weinig mogelijk dieren worden gebruikt.

B.v., voor een spontaan tumor model met een combinatie van genetische veranderingen zijn vaak veel dieren nodig. Echter, in vervolg experimenten kunnen tumoren getransplanteerd worden met behoud van tumor-specifieke eigenschappen. Dit vermindert de variatie tussen dieren binnen een experiment waardoor het aantal benodigde dieren wordt verminderd.

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.

Vanwege de genetische overeenkomst met de mens, de korte generatietijd, de gecontroleerde huisvesting en de mogelijkheid van genetische modificatie is de muis het meest gebruikte proefdiermodel voor kanker. In sommige gevallen is de rat een nog beter model. De doelstelling van dit project is om het proces van tumorgenese bij de mens zo nauwkeurig mogelijk na te bootsen in een proefdier. De ontwikkelde modellen hebben dan grote voorspellende waarde voor het gedrag van menselijke tumoren o.a. wat betreft uitzaaiende capaciteit en de response op therapeutische interventie.

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

Alle procedures (zoals injecties, chirurgische ingrepen, beeldvormende technieken, etc.) worden uitgevoerd volgens SOPs, standard operating procedures, die nauwkeurig de procedures omschrijven. Dieren worden wekelijks of tweemaal per week nauwkeurig onderzocht op verschijnselen van ongerief, gepalpeerd wanneer tumorgroei oppervlakkig is (onder de huid), of onderworpen aan een beeldvormende techniek (MRI, PET, CT, etc.) wanneer interne tumorgroei wordt verwacht. In geval van ernstig ongerief wordt de muis uit het experiment genomen en geëuthanaseerd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

28 januari 2021

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Betreft een wijziging.