

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Belemmering van uitzaaiing van darmtumoren naar de lever door aanpak van handlanger cellen
1.2	Looptijd van het project	1-1-2021-31-12-2025
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Darmkanker, uitzaaiing, levermetastasen, tumor micromilieu, complexe kweekmodellen

2 Categorie van het project

2.1	In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
		<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
		<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
		<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
		<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)

Agressieve tumoren kunnen gezonde cellen en vaten om zich heen naar hun hand zetten opdat ze meehelpen met het verdere ziekteverloop. De complexiteit van uitgezaaide kanker, waar veelsortige interacties met deze omgevingscellen (ook wel micromilieu genoemd) van groot belang zijn, wordt steeds duidelijker. Het immuunsysteem speelt een essentiële rol in de ontwikkeling van tumoren: naast de potentie om tumoren tegen te gaan, blijkt het ook gevoelig voor 'corruptie' — tumorcellen kunnen de afweer blokkeren en sommige immuun cellen slaan zelfs door en gaan de tumor te helpen. Een aantal van de moleculaire mechanismes waarmee tumoren hierin slagen is al ontrafeld. Deze kennis heeft reeds tot indrukwekkende behandelingsuccessen geleid. Echter, een goed overzicht van dit corrupte ecosysteem ontbreekt. Bovendien werken deze recente immuuntherapieën slechts op een minderheid van de patiënten en moeten deze waarschijnlijk met andere behandelingen worden gecombineerd om goed te werken.

Om de verschillende cellen en moleculen in het micromilieu van darmkanker beter te leren kennen, gebruiken wij moderne celkweek methoden om dit systeem zo veel mogelijk na te bootsen. Deze technologie staat nog in de kinderschoenen, maar heeft potentie om moleculair onderzoek naar het micromilieu en tumorimmunologie mogelijk te maken, inclusief op patiënt-specifieke basis. In de ontwikkeling hiervan moeten deze systemen vergeleken worden met een muismodel, omdat muizen een immuunsysteem hebben dat in veel gevallen goed lijkt op dat van de mens en ook tumoren zich vergelijkbaar gedragen. Zo is de ervaring dat afweer-omzeilende mechanismes van tumoren kunnen worden ontdekt en bestreden in de muis. Er zijn echter uiteraard ook verschillen tussen muis en mens, zodat we tegelijk de humane (patiënt-specifieke) systemen verder willen ontwikkelen. Uiteindelijk zullen deze systemen het gebruik van proefdieren sterk kunnen verminderen.

In dit project gaan we onderzoeken wat de rol is van verschillende celtypes tijdens darmkanker metastase naar de lever. We gaan specifieke celtypes uit de muis neutraliseren om zo hun specifieke rol in kanker te kunnen bestuderen. Dit doen we in een muismodel voor darmkanker uitzaaiing naar de lever dat we zelf hebben ontwikkeld en goed kennen. Daarnaast gaan we kankercellen (en cellen uit het micromilieu) isoleren uit de tumor en bestuderen in het lab, om hun wisselwerkingen beter in kaart te brengen, en om te zien hoe de omzeiling van het afweersysteem in het micromilieu in zijn werk gaat. Doel van de combinatie van dierproeven en celkweek is de validatie van de nieuwe complexe kweekmodellen en het vinden van behandelingen die de corruptie van het micromilieu tegengaan en het afweersysteem weer kunnen activeren en richten tegen de tumor.

<p>3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p>	<p>Met dit project leren we de functies van verschillende celtypes in het tumor micromilieu die belangrijk zijn voor uitzaaiing van darmkanker naar de lever. Ook gaan we het tumor ecosysteem opbouwen in complexe kweekmodellen. Deze kweekmodellen hebben drie grote doelen: 1) het vervangen van dierproeven voor alles wat nu niet meer in levende dieren hoeft te worden gedaan, 2) de ontrafeling van interacties tussen de cellen van het tumor micromilieu dat juist in levende muizen zo ingewikkeld is, en 3) als voorbereiding én verbinding om deze experimenten vervolgens in humane patiënt-afgeleide modellen te valideren. We verwachten dat deze muis-kweekmodellen ons in de mogelijkheid stellen combinaties van behandelingen te vinden én te testen. Nieuwe, gecombineerde behandelingen die wij vinden, zullen gevalideerd worden zowel in levende muizen als in patiënt-afgeleide kweekmodellen. Als eenmaal aangetoond is dat de kweekmodellen klinische relevant zijn, kunnen deze veel meer dierproeven vervangen of overbodig maken, en kunnen we patiënt-specifieke behandelingen modelleren.</p>
<p>3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p>	<p>4032 muizen</p>
<p>3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p>	<p>De meeste proefdieren zullen agressieve darmkanker en/of levermetastases ontwikkelen. Behalve het ongemak van de chirurgische ingrepen, metingen en behandelingen zal de tumorgroei voor pijn en verzwakking zorgen, alvorens we alle dieren zullen moeten doden. Het doden is nodig zowel om het lijden te stoppen als om informatie, materiaal, en cellen voor celkweek te isoleren. Niet met tumor-geïnjecteerde proefdieren worden gebruikt voor gezond weefsel en zullen met minimaal ongerief worden gedood, de helft hiervan vanonder narcose.</p>
<p>3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?</p>	<p>92% van de muizen zal chirurgisch met tumorcellen worden geïnjecteerd. Voor deze muizen zal het ongerief voor zeker 56% matig zijn en tot 44% (indicatie van een risicoanalyse) loopt kans om ernstig ongerief te ondergaan (respectievelijk 51 en 41% van het totaal). Ernstig ongerief zal waarschijnlijk zijn geassocieerd met zware tumorgroei en/of bijwerking van de experimentele behandelingen. Bij deze experimenten zullen de muizen extra goed in de gaten worden gehouden zodat er geen onnodig of onacceptabel lijden optreedt. Van de 8% die niet worden geïnjecteerd zal het ongerief licht zijn.</p>
<p>3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?</p>	<p>We halen bloed en cellen uit darm, lever, longen, milt, hart/vaten, lymfeklieren en beenmerg. De rest van de kadavers wordt vernietigd.</p>

4 Drie V's

<p>4.1</p> <p>Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.</p>	<p>Een belangrijk einddoel is de gepersonaliseerde zorg, die met patiënt-specifieke precisie behandelingen op maat voorschrijft en daarnaast de bijwerkingen minimaliseert. Huidige kweekmodellen missen de hoog-relevante aspecten van het micromilieu, en daarom zijn muismodellen nodig om bijvoorbeeld tumorimmunologie te bestuderen. Deze muizen kunnen echter niet voorspellen wat er in een specifieke patiënt gebeurt. Als wij een patiënt-gebaseerde tussenvorm kunnen ontwikkelen in celkweek dat het micromilieu wél incorporeert, zal dit systeem vele male beter kunnen voorspellen welke behandelingen goed zullen werken. Een dergelijk systeem zou heel veel muizenexperimenten overbodig maken. Om dit systeem te kunnen ontwikkelen, hebben we de juiste combinatie nodig van levende muizen met tumorgroei, muizen celkweek, en humane celkweek. Alleen als de systemen op cruciale aspecten overeenstemmen kunnen we beginnen om dierproeven te vervangen.</p>
<p>4.2</p> <p>Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.</p>	<p>We maken gebruik van een zeer efficiënt muismodel dat we zelf goed hebben gekarakteriseerd. Verder zal onze aanpak van eliminatie van verschillende celtypes ons met minimale inspanning en dier aantallen de meeste informatie opleveren om onze complexe kweekmodellen te valideren. Door verder alle stappen en hun volgorde te optimaliseren, beperken we de biologische variatie en kunnen we met relatief kleine experimenten belangrijke conclusies trekken. Zo elimineren we in elk stadium opties voor de volgende ronde.</p>
<p>4.3</p> <p>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.</p>	<p>Muizen hebben een goede overeenkomst in tumorgroei en immunologie tov de mens, en zijn ideaal voor snelle, efficiënte experimenten en genetische manipulatie. Zodoende is dit muis-tumormodel tot stand gekomen, gebaseerd op de meest relevante mutaties uit humane tumoren (gepubliceerd in <i>Taurie/lo 2018 Nature</i>). Door vervolgens onze mensen goed te trainen en de behandelingen goed voor te bereiden, dragen we zorg voor minimaal ongerief en maximale benutting. Veel van de muizen met tumorgroei gebruiken we niet alleen om behandelingen in te testen, maar ook om na de dood cellen te isoleren en gedetailleerd te onderzoeken en zo direct of indirect in te zetten voor het complexe kweekmodel.</p>
<p>4.4</p> <p>Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.</p>	<p>Naaast de maatregelen ter verfijning zullen we de dieren laten wennen aan hun behandelaars, opdat er minder stress en angst optreedt. Zo veel als mogelijk zal de behandelaar voor de muis altijd dezelfde persoon zijn. Verder worden muizen in groepen gehuisvest en de randomisatie nodig voor experimenten zal zo vroeg mogelijk plaats vinden en (tenzij strikt onmogelijk) met de thuisdier als groepseenheid. Tijdens de experimenten zullen de muizen dagelijks in de gaten worden gehouden om zo dierenwelzijn te waarborgen en eventuele negatieve gevolgen van tumorgroei en of behandeling zo vroeg mogelijk te signaleren. Extra welzijnsmaatregelen zullen worden uitgevoerd in de ons bekende periodes na ingrepen en wanneer tumorgroei toeneemt, of in geval er, onverwacht, signalen van stress of ander ongerief zich voordoen. Tijdens behandelingen en ingrepen zullen we de muizen voor onderkoeling en uitdroging behoeden. Waar nodig zal de pijn worden gehandeld met pijnstillers en wanneer het lijden onacceptabele vormen aanneemt, zullen we de dieren op een humane manier doden.</p>

5 In te vullen door de CCD

26 maart 2021

Publicatie datum

Ja

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen