



Aanvulling Niet-technische samenvatting

Beoordeling achteraf 20173067-BA

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project
- Het ontcijferen van moleculaire en cellulaire mechanismes die betrokken zijn bij de ontwikkeling van organen en het ontstaan en behandelen van kinderkanker.

2 Gebruik dieren

- 2.1 Welke diersoorten zijn gebruikt?
- Muizen
- 2.2 Hoeveel dieren zijn gebruikt?
- 985
- 2.3 Wat is het werkelijke ongerief dat de dieren hebben ondergaan?
- Terminaal: 18 (2%)
Licht: 385 (39%)
Matig: 580 (59%)
Ernstig: 2 (<1%)

3.1 Wat zijn de belangrijkste opbrengsten van het project?

3 Opbrengsten

Het hoofddoel van ons onderzoek was het vergaren van wetenschappelijke kennis over het ontstaan van kinderkanker, het ontwikkelen van nieuwe en/of verbeterde therapieën, en de effecten na een behandeling (bijvoorbeeld het weer terugkomen van dezelfde of andere tumoren). Met ons onderzoek hebben we nieuwe inzichten verkregen in (i) de ontwikkeling van de nieren, (ii) de cellulaire en moleculaire veranderingen die ten grondslag liggen aan het ontstaan van hersentumoren, (iii) mogelijk nieuwe aangrijpingspunten voor therapie, (iv) een nieuwe manier om hersenstamkanker zichtbaar te maken en (v) nieuwe aangrijpingspunten voor fluorescentiegeleide chirurgie waarbij kankercellen tijdens de operatie zichtbaar gemaakt worden met behulp van een fluorescente stof en een camera. Deze inzichten lichten we hieronder nader toe:

Ten eerste hebben we onderzoek gedaan naar de vroege ontwikkeling van de nier, om uiteindelijk met deze inzichten meer over de ontwikkeling van nierkanker te begrijpen. In dit onderzoek hebben we ontdekt dat het gen *Lgr6* voorlopercellen van de nier markeert, en dat deze voorlopercellen alle verschillende cellen van de nier kunnen maken.

Ten tweede hebben we gebruik gemaakt van nieuw muismodel om hersenstamkanker te bestuderen. We hebben onder andere de interacties tussen tumor- en immuuncellen nauwgezet in kaart gebracht om de biologie van deze ziekte beter te begrijpen.

Ten derde hebben we, gebaseerd op de biologische inzichten in het nieuwe muismodel voor hersenstamkanker, mogelijk nieuwe aangrijpingspunten voor therapie gevonden. Deze zijn we op dit moment aan het testen.

Ten vierde hebben onze experimenten zich gericht op het zichtbaar maken van hersenstamkanker. De hersenstam ligt dusdanig diep dat het moeilijk is om daar door middel van een operatie bij te komen. We hebben daar nu mogelijk een oplossing voor gevonden door het transplanteren van gezonde hersenstam organoïden, driedimensionaal hersenstamweefsel gekweekt uit stamcellen, in de hersenschors van muizen. In deze getransplanteerde hersenstam organoïds kunnen we tumoren laten groeien en het gedrag van de cellen bestuderen door middel van microscopie – dit zullen we met vervolggexperimenten onderzoeken.

Ten vijfde hebben we nieuwe aangrijpingspunten voor fluorescentiegeleide chirurgie bij neuroblastoom onderzocht. Neuroblastoom is een vorm van kanker die ontstaat in cellen van het deel van het zenuwstelsel dat bijvoorbeeld je hartslag, spijsvertering en ademhaling regelt. Dankzij ons onderzoek kan de tumor mogelijk beter weggehaald worden tijdens de operatie, en heeft dan ook geleid tot een klinische studie in ons ziekenhuis.

4 Nieuwe inzichten

4.1 Zijn er nieuwe inzichten die kunnen leiden tot vervanging, vermindering en/of verfijning?

Naar aanleiding van de laatste inzichten in het veld van organoïde technologie, het kweken van driedimensionale mini-organen, kunnen we nu een aantal in vivo experimenten (experimenten die in het complete levende lichaam van een organisme plaatsvinden) vervangen door in vitro experimenten (experimenten die buiten het levende lichaam van een organisme plaatsvinden, zoals cel- en weefselculturen). De laatste jaren hebben we geïnvesteerd in het opzetten van tumor-immuun organoïden, waardoor we nu sommige vormen van immuuntherapie, een therapie waarbij het eigen afweersysteem gebruikt wordt om de kanker aan te vallen, in vitro kunnen bestuderen voordat we overgaan op in vivo validatie experimenten.

Het vervangen van muizenexperimenten door experimenten met organoïds betekent ook dat we nieuwe medicatie eerst in vitro kunnen testen en selecteren voordat de medicatie in muizen getest wordt. Dit leidt direct tot een vermindering van het aantal proefdieren dat nodig is om nieuwe medicatie te testen. Daarnaast gebruiken we hersentumorplakjes van 1 muis om meerdere behandelingen te testen. Hiermee verminderen we dus ook het totale aantal dieren dat nodig is.

Het gebruik van hersentumorplakjes leidt ook tot verfijning van de experimenten doordat latere stadia van tumorgroei nu in vitro bestudeerd kunnen worden. Dit betekent dat de muizen niet in leven hoeven te blijven tijdens de laatste stadia van tumorgroei, en daardoor weinig of geen symptomen van tumorgroei zullen ondervinden. Een andere vorm van verfijning in onze experimenten is het gebruik van beeldvormende technieken om in een vroeg stadium muizen mét en zonder tumorgroei van elkaar te onderscheiden. Muizen zonder tumorgroei kunnen zo vroegtijdig gedood worden zodat ze niet worden blootgesteld aan onnodige experimentele handelingen, en muizen mét een tumor kunnen extra gemonitord worden. Een laatste vorm van verfijning is het transplanteren van gezonde hersenstamorganen in de hersenschors als een alternatieve maar qua omgeving vergelijkbare plek voor het groeien van hersenstamkanker. Door deze ontwikkeling hoeven we geen invasieve operatie te doen om te hersenstam zichtbaar te maken met microscopie – dit kunnen we in de toekomst doen door een relatief simpele craniotomie waarbij een klein stukje schedel weggehaald wordt om de tumor in kaart te brengen.

5 In te vullen door CCD

Publicatie datum

21-12-2023

Andere opmerkingen

Dit betreft een beoordeling achteraf.