

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project Op naar begrip van en behandeling voor bijniertumoren

1.2 Looptijd van het project 1-12-2015 - 1-12-2020

1.3 Trefwoorden (maximaal 5) Kanker, bijnieren, zebravissen, muizen

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 of het welzijn van mens of dier
- 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 Nederland zijn er elk jaar 100 tot 150 nieuwe gevallen van patiënten met een feochromocytoom. Op dit moment is er geen genezing mogelijk van deze patiënten, behalve als de tumor nog niet is uitgezaaid en operatief te verwijderen is. Er is geen medicatie beschikbaar om patiënten met een feochromocytoom te behandelen.

Een feochromocytoom is een type kanker, waarbij tumoren ontstaan in het merg van de bijnieren. Het merg van de bijnieren bestaat uit cellen die adrenaline en noradrenaline produceren, genaamd chromafine cellen. Patiënten met feochromocytomen hebben dan ook verhoogde concentraties van adrenaline en/of noradrenaline in hun bloed. De hoge concentraties van deze twee stoffen leidt onder andere tot symptomen als sterk verhoogde bloeddruk, hartritmestoornissen, overmatig zweten en migraine bij de patiënten.

De bloeddrukverhogingen hebben grote impact op de kwaliteit van leven van de patiënten. Verder kunnen er uitzaaiingen optreden, waarbij de tumorcellen gaan zwerven in het lichaam en nieuwe tumoren vormen op andere plekken in het lichaam. In de meeste gevallen leidt een uitgezaaide vorm van dit type kanker tot het overlijden van de patiënt. De doelstelling van dit project is het verkrijgen van kennis over de onderliggende oorzaken en bijbehorende moleculaire processen van feochromocytomen.

3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	De verwachte opbrengst van dit project is kennis van de onderliggende moleculaire oorzaken van feochromocytomen. Begrip van de moleculaire mechanismen van een ziekte vormt de basis voor de ontwikkeling van medicijnen. In dit project worden diermodellen voor feochromocytomen ontwikkeld en deze kunnen ook gebruikt worden voor het testen van medicijnen.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	In dit project zullen zebravissen en muizen worden gebruikt. De aantallen worden geschat op maximaal 5.055 zebravissen bij het onderzoeken van 1 gen tot maximaal 19.500 zebravissen bij het onderzoeken van vier genen en 90 muizen.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Allereerst willen we kijken naar zebravissen die een mutatie hebben in een gen wat ook vaak gemuteerd is in de tumor van een patiënt. We verwachten dat deze vissen een verkorte levensduur en een verhoogde hartslag hebben. We verwachten ook dat een andere gemuteerde zebravissenlijn een tumor ontwikkelt die ontstaat vanuit chromafine-cellen. We verwachten dat de dieren dezelfde symptomen zullen ervaren als patiënten met feochromocytomen, voornamelijk verhoogde bloeddruk en hartritmestoornissen. We verwachten dezelfde symptomen voor de muizen die we in dit project gaan gebruiken. Een deel van de vissen en de muizen zullen mogelijk ongerief ervaren door tumorgroei en metastase. Verder zullen de vissen voor een aantal periodes van 24 uur individueel gehuisvest worden, wat ingaat tegen hun natuurlijke behoefte om in scholen te leven.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Bij iets meer dan de helft van de vissen wordt het ongeriefniveau op licht ingeschat en bij iets minder dan de helft op matig. De experimenten met muizen vallen binnen het ongeriefniveau matig. Het matig ongerief komt voornamelijk doordat we verwachten dat de dieren een tumor zullen ontwikkelen, zoals ook bij mensen met een feochromocytoom gebeurt.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren zullen gedood worden met een overdosis verdovingsmiddel. Vervolgens zal van de dieren RNA, weefsel en/of bloed verzameld worden om te onderzoeken.

4 Drie V's

4.1 **Vervanging** Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdierlijke alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

Omdat kanker een zeer complexe ziekte is waar vele factoren bij betrokken zijn, kunnen we geen gebruik maken van dierproefvrije alternatieven. Het is namelijk niet mogelijk om de samenhang tussen al die factoren te bestuderen in celkweek. Gebaseerd op eerder onderzoek lijkt de zebrafish een goed diermodel voor het bestuderen van de veroorzakende moleculaire processen van feochromocytomen. Het implanteren van gemuteerde cellen in muizen blijkt vaak het beste het vermogen van een bepaald type kanker om uit te zaaien in kaart te brengen.

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

We hebben het aantal dieren dat we nodig hebben zo laag mogelijk gehouden door waar mogelijk statistische toetsen toe te passen en beschikbare data van gerelateerde tumoren en modelsystemen te gebruiken. Verder maken we gebruik van de nieuwste technieken waarbij minder proefdieren nodig zijn.

4.3	<p>Verfijning Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersmodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.</p>	<p>Bij zebravissen zijn dezelfde adrenaline- en noradrenaline-producerende cellen aanwezig als bij de mens. Daarnaast is uit vele eerdere onderzoeken gebleken dat de zebravis een uitstekend diersmodel is voor kankeronderzoek. Deze twee redenen maken de zebravis tot het meest verfijnde diersmodel voor ons project. Het muismodel is het meest geschikt voor het transplanteren van gemuteerde cellen om vervolgens de uitzaaiingen te bestuderen. De dieren zullen voor het overgrote deel van de tijd in groepen worden gehuisvest, zoals ze van nature gewend zijn. De zebravissen zullen tweemaal daags gevoerd worden. De muizen zijn ongelimiteerd voorzien van voer en water en zullen daarnaast een schuilplek en tissues hebben als kooiverrijking. Alle dieren zullen een dag-nacht ritme hebben door nabootsing met licht-donker cycli.</p>
4.4	<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>De dieren worden dagelijks bezocht en dan wordt er gekeken of ze geen afwijkingen vertonen. Afwijkingen waarop gelet zal worden bij de vissen zijn onder andere: zwemmen in afwijkende patronen, langdurig ondersteboven liggen en abnormale uiterlijkheden, zoals een gebogen lichaam en zichtbare tumoren. Bij de muizen zal gekeken worden naar de vacht en het gedrag van de dieren. Als afwijkingen het ongerief van de dieren ondragelijk maakt of het doel van de proef onmogelijk maakt, dan zullen de dieren gedood worden. Ook worden dieren gedood zodra de proef is beëindigd.</p>

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	7 december 2015
Beoordeling achteraf	