

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Op eiwitten gebaseerde strategieën in de behandeling van eierstokkanker.
1.2	Looptijd van het project	1-4-2016 - 1-4-2021
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	- Eierstokkanker - Tumorthapie - Specifieke medicijnafgifte - Nano- / microcapsules - Suikerketens

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)	Eierstokkanker is momenteel de vijfde kankergelateerde doodsoorzaak onder vrouwen. Jaarlijks krijgen in Nederland ongeveer 1300 vrouwen de diagnose eierstokkanker. Per jaar overlijden in Nederland ongeveer 1000 vrouwen aan deze ziekte. De huidige therapieën (chemokuur met daarbij chirurgie) schieten duidelijk tekort; 70% van de patiënten bij wie eierstokkanker wordt vastgesteld overlijdt binnen 5 jaar. Daarnaast veroorzaakt de chemokuur dusdanig veel bijwerkingen dat patiënten vaak niet in staat zijn de volledige behandeling af te maken. Dit onderzoek richt zich op het verbeteren van de huidige chemokuur medicatie door middel van tumorspecifieke afgifte, het verpakken van de chemokuur medicatie in micropartikels, of door het gebruik van cel-penetrerende eiwitten. Verder zal worden getest of tumorremmende enkelstrengs RNA's mogelijk als nieuwe therapie gebruikt kunnen worden. Het uiteindelijke doel van deze nieuwe therapieën is het verbeteren van de effectiviteit van de behandelingen, maar ook het terugdringen van vervelende bijwerkingen die de huidige therapieën nu veroorzaken.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Wetenschappelijk belang: Met deze experimenten kunnen we aantonen of onze nieuw ontwikkelde therapieën werken. Daarnaast zal dit onderzoek aantonen of de bijwerkingen van de huidige therapie zullen verminderen door de therapieën specifiek naar tumoren te sturen in plaats van ze door het hele lichaam te laten circuleren. Maatschappelijk belang: Nieuwe en verbeterde therapieën voor eierstokkanker zullen minder ziektelast en betere overleving van vrouwen met deze ziekte opleveren. Ook de maatschappelijke last door de ziekte zal verminderen.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Muizen; geschat op maximaal 1320.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Injectie van tumorcellen in de buikholte zal negatieve gevolgen hebben voor het welzijn van de proefdieren doordat er tumorgroei ontstaat. Door de behandeling wordt verwacht dat de tumorgroei zal afnemen of de tumor in zijn geheel zal verdwijnen. Indien de tumor ernstige pijn of negatieve gevolgen voor het welzijn veroorzaakt zal het experiment voor het betreffende dier worden beëindigd.

3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Inschatting van het ongerief is op basis van experimenten uit het verleden: Verwachte percentages totaal: Ernstig (38%), matig (56%) en licht (6%).
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Na afloop van de experimenten zullen de dieren worden gedood om hun weefsels te onderzoeken om de effectiviteit van de nieuwe therapieën te beoordelen.

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.	Vooraf zijn zeer uitgebreide literatuur- en in-vitro studies gedaan zonder gebruik van proefdieren. Hieruit is gebleken dat de ontwikkelde nieuwe therapieën in vitro goed werken. De volgende stap naar een verbeterde klinische behandeling is om te onderzoeken of deze resultaten in een muizenmodel reproduceerbaar zijn. Het is met de huidige technieken helaas niet mogelijk om de complexe omgeving van eierstokkanker na te bootsen anders dan in een diemodel. In lagere diersoorten, zoals de zebravis of drosophila, is geen model voor ovariumcarcinoom beschikbaar. De muis is dus het meest basale model om de volgende stap te maken.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Voor aanvang van ieder experimenten wordt een statistische berekening om het minimum aantal dieren te bepalen dat nodig is voor een betrouwbaar resultaat. Meer dieren worden niet gebruikt. De optimale dosering van de therapieën wordt vooraf vastgesteld bij een kleine groep dieren. Hierdoor zijn minder proefdieren nodig.
4.3	Verfijning Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diemodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.	Er is gekozen voor een eierstokkankermuismodel waarbij de tumor in de buikholte wordt aangebracht. Dit model zal ons de meeste kennis opleveren over de effectiviteit en bijwerkingen van de nieuw ontwikkelde therapieën. Het muismodel is het meest geschikte model omdat het een goede weergave is van het uitzaaiingspatroon (in de buikholte) van eierstokkanker. Om te zorgen dat we het meest verfijnde muismodel gebruiken is er kennis ingewonnen bij afdelingen binnen het onderzoeksinstituut waar eenzelfde diemodel al wordt gebruikt.

4.4	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Bij een deel van de muizen wordt matig tot ernstig ongerief verwacht. Met name op basis van vochtophoping in de buikholte ten gevolgen van de tumor (ascites). Om het ongerief van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden zullen de muizen elke dag gecontroleerd worden op hun welzijn en conditie. Mochten er aanwijzingen zijn dat de tumorgroei of de daarbij horende ascitesvorming zorgt voor ernstig ongerief bij de proefdieren zullen deze proefdieren uit het experiment worden gehaald en op humane wijze worden gedood.
-----	---	---

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	13 mei 2016
Beoordeling achteraf	Ja

Opmerkingen Wegens ernstig ongerief bij een deel van de dieren dient beoordeling achteraf plaats te vinden binnen 1 jaar na afloop van de vergunningstermijn