



Niet-technische samenvatting 2016465

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | De rol van aneuploidie in kanker |
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Aneuploidie, kanker, veroudering, intravital imaging |

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- 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)
- Aneuploidie is een afwijkende hoeveelheid erfelijk materiaal in de celkern. Aneuploidie is een veelvoorkomende eigenschap van kankercellen; twee van de drie kankers bestaan uit cellen die aneuploïde zijn. Daarmee is een eigenschap waarmee men kankercellen kan onderscheiden van gezonde lichaamscellen. Het specifiek doden van aneuploïde kankercellen zou mogelijk een zeer selectieve manier kunnen zijn om een groot deel van de kankers aan te pakken. Tot dusver is er geen therapie beschikbaar die selectief aneuploïde cellen kan doden. Om tot dit soort van therapie te komen, moeten we eerst beter begrijpen wat aneuploidie met cellen doet. In dit onderzoek brengen we in kaart hoe verschillende weefsels reageren op aneuploidie, hoe aneuploidie in die weefsels tot kanker leidt en welke processen aneuploïde cellen tot kankercellen maken. Hiervoor maken we gebruik van bestaande en nieuw te ontwikkelen muismodellen waarin we aneuploidie op weefsel-specifiek niveau kunnen induceren. Zo kunnen we heel specifiek, weefsel voor weefsel, de gevolgen van aneuploidie voor de ontwikkeling van een weefsel en voor het ontstaan en de voortgang van kanker in kaart brengen.
- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Door dit onderzoek zullen we komen tot:
- 1) een beter begrip van hoe verschillende celtypes omgaan met aneuploidie (wetenschappelijk doel)
 - 2) inzicht in welke processen aneuploïde cellen veranderen in kankercellen (wetenschappelijk doel)
 - 3) inzicht in welke andere ziektebeelden (mede) een gevolg zijn van aneuploidie (wetenschappelijk doel)
- Verder zal dit project leiden tot:
- 1) een unieke collectie aneuploïde tumoren in verschillende weefsels (zoals bloed, lever, borst, huid en hersenen) (wetenschappelijk doel)
 - 2) een unieke aneuploïde weefselcollectie (zoals bloed, lever, borst, huid en hersenen) (wetenschappelijk doel)
 - 3) muismodellen waarin we aneuploidie onder de microscoop in levende muizen kunnen visualiseren (wetenschappelijk doel)
 - 4) Alternatieven voor dierproeven (weefselkweek, organoids).
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- Voor ons onderzoek zullen we gebruik maken van overwegend volwassen transgene en wild type muizen (maximaal 7171) en een minderheid embryo's (maximaal 400) van transgene en wild type muizen
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- Een deel van de dieren zal licht ongerief hebben van injecties of kleine operaties. Een deel van de dieren zal beginnende tumoren ontwikkelen.
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
- ~60% van de dieren zal licht ongerief ondervinden (injecties, non-invasieve imaging, wegen, eerste generaties nieuwe foklijnen); ~40% van de dieren zal matig ongerief ondervinden (beginnende tumoren, invasieve imaging, tumortransplantaties, opofferen op basis van humane eindpunten)
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?
- De dieren zullen aan het einde van het experiment gedood worden voor uitgebreide analyse.

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.

Proefdieren zijn nodig omdat de te onderzoeken processen in een levend organisme moeten plaatsvinden. Al onze experimenten worden vooraf gegaan door uitgebreid weefselkweekonderzoek, waarin we onderzoeken hoe in kweekschaaltjes cellen omgaan met aneuploidie en hoe aneuploïde cellen reageren op onze nieuw ontdekte therapieën. Pas als we heel zeker zijn van onze weefselkweekbevindingen, zullen we overgaan tot het testen in muizen, omdat dit het meest geschikte model is om kanker te onderzoeken. Ons voorgaand werk heeft namelijk duidelijk laten zien dat hoe cellen in weefselkweek reageren op aneuploidie niet altijd overeenkomt met hoe cellen in een weefsel reageren. Daarnaast is het tot dusver onmogelijk gebleken om kanker en andere complexe biologische processen betrouwbaar alleen in weefselkweek te modelleren. Uiteindelijk zijn deze proefdiermodellen noodzakelijk voor het vervolgstadium waarbij de nieuwe therapie in klinische studies in de mens verder wordt gevalideerd.]

4.2 **Vermindering**

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

Voor elk dierexperiment zullen we voorafgaand een statistische analyse uitvoeren om het precies aantal benodigde dieren te berekenen. In gevallen waarbij we niet perfect het aantal benodigde dieren van tevoren weten (bijvoorbeeld als we een nog onbekend biologisch proces bestuderen), zullen we altijd eerst een kleine groep dieren testen (pilot cohort, gebaseerd op jarenlange ervaring) om te komen tot de correcte complete groepsgrootte. Tenslotte houden we ons via literatuur en ons professionele netwerk op de hoogte van het werk van onze collega's om duplicatie van dierexperimenten te voorkomen. Op deze wijze dragen we er zorg voor dat we een minimum aantal proefdieren nodig zullen hebben en dat ongerief tot een minimum beperkt blijft.]

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.

De muis is het meest geschikte model voor dit type onderzoek gezien de kennis, hulpmiddelen en technieken die beschikbaar zijn voor kankeronderzoek in de muis. We onderzoeken de effecten van aneuploidie met name in weefsels waar muizen er relatief weinig last van ondervinden en beëindigen experimenten voordat muizen ernstig ongerief ondervinden.]

Vermeld welke algemene maatregelen genomen

Tumoren zullen in eerste instantie optreden in het weefsel waarin we de aneuploidie geïnduceerd hebben. Deze weefsels zullen uitgebreid gemonitord worden. Door onze ruime ervaring en de ruime ervaring van onze dierversorgers zullen dieren

worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

opgeofferd worden bij de eerste symptomen van ongerief. Op deze wijze zullen we het ongerief tot een minimum beperken. Dieren zullen daarom zeer regelmatig geïnspecteerd worden om ongerief zo vroeg mogelijk te zien. Dieren zullen worden verdoofd waar nodig (bijvoorbeeld bij intravital imaging). Door op weefselniveau te kijken naar aneuploidie wordt eventueel ongerief beperkt tot 1 orgaansysteem. Bovendien ligt het focus op orgaansystemen waarin tumoren relatief weinig ongerief/pijn geven (bloed, lever, huid, cerebellum) en zal onze kennis van de modellen eraan bijdragen dat de dieren worden opgeofferd voordat ze ongerief zullen ondervinden van de tumoren.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

31 mei 2016

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee