1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Verbeteren van therapie en diagnose van gliomen
1.2	Looptijd van het project	1-1-2017 - 31-12-2021
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	glioma xenografts, targeted therapie, diagnose, MRI, MRS, HiFU

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

[] Fundamenteel onderzoek
[X] 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)	Gliomen zijn kwaadaardige hersentumoren, die verschillende gradaties van agressiviteit kent. Patiënten met de meest agressieve vorm, de glioblastoom, hebben gemiddeld na hun diagnose 15 maanden te leven, wanneer ze volgens het standaard behandelschema behandeld worden. Dit schema bestaat uit een operatie om zo veel mogelijk van de tumor te verwijderen, met daarna chemotherapie en bestraling. Genetische afwijkingen liggen ten grondslag van het ontstaan van tumoren. Tegenwoordig weten we veel van de effecten van verschillende genetische afwijkingen in de tumor, en is er voor een heel scala aan afwijkingen medicatie ontwikkeld. Helaas zijn veel van deze medicijnen nooit getest op glioom. Omdat gliomen meestal meerdere genetische afwijkingen hebben, is het een logische beredenering om de combinatie van verschillende medicijnen te testen om een zo groot mogelijk effect te hebben tegen de kanker. Aangezien we deze nog nooit onderzochte combinaties niet kunnen testen in de mens, hanteren wij een onderzoeksmodel waarin tumorcellen in het brein van de muis worden gespoten om daar te groeien. De tumormodellen die wij gebruiken groeien in de muis op een wijze die ook in de mens gezien wordt, namelijk sterk verspreid in het brein. Omdat deze tumormodellen direct van patiententumoren gemaakt worden, hebben ze ook dezelfde moleculaire afwijkingen die in klinische tumoren gevonden worden. Daarom zijn deze modellen geschikt om combinatietherapieën te testen, en kunnen deze dierproeven leiden tot een verbeterde prognose in patiënten. Ook kan deze benadering aantonen dat sommige combinatietherapieën juist een averechts effect hebben. Zo hebben we onlangs aangetoond dat een bepaalde medicatie leidt tot een afname effectiviteit van de bestraling. Ook dit leidt tot een betere en meer realistische prognose van de patiënt. Het gecombineerde doel van deze dierproeven is dan ook: 1. Het koppelen van genetische afwijking aan een effectieve combinatie van medicatie en/of radiotherapie ter verbering van de prognose en overleving van de patiënt 2. Niet-invasieve diagnostiek van kwaadaardige gliomen optimaliseren

3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Opbrengsten: - Algemene kennis over de biologie, groei, etc. van gliomen met verschillende genetische afwijkingen - Onmisbare kennis over de effecten van medicijnen op de tumor in relatie tot genetische afwijkingen - Kennis over de effecten van bepaalde medicijnen in relatie tot radiotherapie - Verbetering van de behandeling voor patiënten met hersentumoren
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Voor dit project zullen maximaal 1600 Balb/c nu/nu muizen worden gebruikt.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Voordat de muis geïnjecteerd wordt met tumorcellen, krijgt deze plaatselijke pijnbestrijding om zoveel mogelijk pijn na de procedure te voorkomen. Vervolgens wordt de muis onder algehele narcose gebracht en worden de tumorcellen ingespoten. Onder narcose gaan is een stressvol moment voor dieren, omdat zij niet bewust zijn van wat er gebeurd. Binnen 10 minuten na de handeling zijn de muizen weer volledig bij kennis en tonen zij geen tekenen van stress of pijn. Ze vertonen normaal, gezond muizengedrag. Voor vervolgproeven worden muizen eveneens onder narcose gebracht. Afhankelijk van de specifieke tumor die is ingespoten, vertonen muizen tekenen van ziek zijn. Dit is onder andere weinig bewegen en minder eten. Dit uit zich in een afname van het lichaamsgewicht. Op het moment dat deze tekenen zichtbaar zijn, wordt de muis gedood om verder ongerief te voorkomen.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Alle dieren zullen matig ongerief ondervinden.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De werking van de therapie zal afgelezen worden aan het groeigedrag van de tumor. Dit zullen we onderzoeken door weefselanalyse. Hiertoe moeten weefsels verzameld worden. De dieren zullen daarom gedood worden.

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.	Helaas is en blijft het zo, dat testen op cellen niet altijd extrapoleerbaar is naar de situatie in muis en mens. Omdat de muis vele malen beter kan voorspellen wat de uiteindelijke effecten zijn in de mens, zijn wij genoodzaakt om op muizen te blijven testen. Omdat het brein een orgaan is dat met verschillende speciale eigenschappen, zoals een bloed brein barrière, is het essentieel om effecten te onderzoeken in een situatie die zo veel mogelijk op de mens lijkt. Voor ons is dat de muis. Om zo weinig mogelijk dieren te gebruiken, zal waar mogelijk, eerst worden geëxperimenteerd op cellen. Pas wanneer we er van overtuigd zijn dat een bepaalde combinatie van medicijnen klinisch toepasbaar is, zullen we gaan testen in de muis.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	We beperken ons tot medicatie die in het laboratorium uitgebreid getest en effectief zijn gebleken. Dit doen we onder andere door te testen op cellen en door de literatuur te raadplegen over wat er reeds bekend is over het medicijn. We verminderen het aantal gebruikte dieren door ons te beperken tot het gebruik van modellen met de meest voorkomende genetische afwijkingen. Muizen die enkel gebruikt zouden worden voor het in stand houden van de tumorlijn, worden gebruikt voor een experiment. Op deze manier beperken we het aantal gebruikte muizen.
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.	Muizen krijgen pijnbestrijding voordat te tumorcelinjectie wordt toegediend. Experimentele handelingen, zoals het maken van een MRI-scan, gebeuren onder algehele narcose om het ongerief zo veel mogelijk te beperken. Bij de MRI wordt de muis warm gehouden en wordt ademhaling en hartslag gemonitord. Wanneer klinische symptomen van ziekte verschijnen wordt de muis in experiment genomen wordt deze zo snel mogelijk geofferd om ongerief zo veel mogelijk te voorkomen.
4.4	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Muizen krijgen voor tumorcelinjectie pijnbestrijding toegediend. Wanneer muizen tekenen van ziekte vertonen worden deze in experiment genomen en zo snel mogelijk geofferd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	17-08-2016
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee