Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 2016626

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Leverkanker begrijpen en remmen: relatie tussen leverkanker en polypoidie
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	DNA schade, leverkanker, polyploidie

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

X	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
	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)

De lever is een heel bijzonder orgaan, omdat het een zeer sterk vermogen heeft om weer aan te groeien, als er een deel van het leverweefsel verloren gaat. Het grootste deel van de cellen in de lever bestaat uit hepatocyten; deze cellen kunnen worden gezien als de werkpaarden van de lever. De hepatocyten moeten allerlei stoffen die het lichaam binnenkomen afbreken en onschadelijk maken. Dit betekent dat de hepatocyten zelf ook relatief veel worden blootgesteld aan beschadigende stoffen.

Deze blootstelling kan leiden tot schade aan de chromosomen -het genetisch materiaal- van de levercellen. Als deze schade niet goed wordt opgeruimd, kan dit leiden tot verstoring van de regulatie van de celdeling en uiteindelijk tot

kanker. Daarom moeten levercellen zichzelf beschermen tegen de voortdurende blootstelling aan giftige stoffen. Levercellen hebben enkele unieke eigenschappen, waaronder het vermogen om polyploidie te ondergaan. Dit is een proces waarbij een cel zijn complete set chromosomen verdubbelt, zonder daarna te delen. De cellen hebben daardoor als het ware een “backup” van genetisch materiaal.

Wij denken dat dit proces van polyploidie cellen beschermt tegen het ontstaan van leverkanker. De reden hiervoor is dat we een muismodel hebben, waarin we polyploidie konden blokkeren. Deze muizen ontwikkelden levertumoren. Verder zijn levertumoren in een vroeg stadium vaak niet polyploid. Beide observaties ondersteunen onze hypothese, maar bewijzen deze niet. De doelstelling van dit project is om met innovatieve proeven vast te stellen wat de impact is van polyploidie op leverkanker. We verwachten dat de nieuwe inzichten ons in de toekomst kunnen helpen bij het ontwikkelen van nieuwe behandelingen.

3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	We verwachten meer inzicht te krijgen in het ziekteproces van primaire leverkanker (hepatocellulair carcinoom), met name in het ontstaan ervan. Om dit mogelijk te maken hebben we een transplantatiemodel bedacht, waarmee we levercellen met en zonder polyploidie kunnen isoleren, sorteren, en dan volgen in hun potentieel om uit te groeien tot tumor. Deze techniek is technisch uitdagend, maar kan later ook voor andere studies gebruikt worden door onderzoekers in ons vakgebied. Door het ziekteproces van hepatocellulair carcinoom beter te begrijpen, kunnen in de toekomst preventie en therapie van deze ziekte verbeterd worden, en kan daarmee de sociale en economische belasting op de samenleving verminderd worden.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Muizen: maximum 800
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Een aanzienlijk deel van de dieren dat gebruikt wordt in dit project zal levertumoren ontwikkelen door blootstelling aan een chemische stof of door gerichte gen veranderingen. In een deel van de muizen zal de aanwezigheid van de levertumor ongerief tot gevolg hebben.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Terminaal: 40% Matig: 60%
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Dood in het kader van de proef.

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.	Zowel het ontstaan van polyploidie in levercellen, als het ontstaan van leverkanker (hepatocellulair carcinoom) zijn complex. Allerlei factoren, zoals bijvoorbeeld voedselinname, hormoonbalans en afweersysteem, spelen een belangrijke rol bij beide processen. We willen weten of een levercel die polyploid is een minder grote kans heeft om een kankercel te worden na DNA schade. Dit betekent dat we gezonde cellen moeten karakteriseren, beschadigen, en dan moeten evalueren of ze in tumorcellen veranderen. Dit kan niet in weefsel of cellijnen buiten het lichaam. Proefdiervrije alternatieven bestaan niet voor het voorgestelde onderzoek, omdat het hele organisme met een normaal functionerend lichaam moet worden bestudeerd. Geïsoleerde cellen of organen voldoen hier niet aan. Ook lagere diersoorten dan de muis zijn ongeschikt, omdat fysiologische regelprocessen teveel afwijken van die van de mens, waardoor de resultaten onvoldoende vergelijkbaar zijn. Daar waar biologische (deel)processen in celkweek kunnen worden bestudeerd, zal dat ook gedaan worden. Genetisch veranderde dieren kunnen een belangrijke bijdrage leveren aan *in vitro* studies door van weefsels celculturen te maken. Bepaalde biologische processen kunnen in de gekweekte cellen bestuderen worden. Dit onderzoek levert ook nieuwe celkweekmodellen op, die beter toekomstig in vitro onderzoek mogelijk zullen maken. Hierbij moet vooral gedacht worden aan isolatie en in kweek brengen van de kankercellen die in het muismodel ontstaan.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	We passen voor iedere studie een statistische analyse toe om het minimaal aantal benodigde dieren te berekenen. Met een groot deel van de technieken en testen die we gaan doen hebben we al ervaring binnen ons laboratorium. Natuurlijk worden deze ervaringen meegenomen bij de berekeningen. Verder kiezen we altijd voor een nieuwe methode een pilot benadering, waarbij we een proef doen met zo weinig mogelijk dieren en een zo kort mogelijke periode, en zullen we de proef stoppen indien de resultaten van de pilot negatief zijn.
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.	Zoals hierboven aangegeven is er geen geschikt alternatief voor genetisch, pathologisch en biochemisch onderzoek aan complexe ziekten. Daarnaast leveren deze modellen ziektebeelden op die vergelijkbaar zijn met ziektebeelden bij de mens.
	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de	De muizen worden gehuisvest onder strikt gecontroleerde condities wat betreft temperatuur, luchtvochtigheid, licht en omgevingsgeluid. De dieren worden sociaal gehuisvest, en krijgen kooiverrijking (tissues, schuilhokjes). Soms zien we dat mannetjes gaan vechten; in dat geval worden ze

proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	gescheiden, en worden de dieren solitair gehuisvest. Om vechten te voorkomen, wordt bij het schoonmaken van de kooien altijd gezorgd dat eerst de kooien met mannetjes worden verschoond, en dan pas de vrouwtjes, zodat de mannetjes niet agressief worden door de geur van vrouwtjes. Bovendien zullen mannen en vrouwen zoveel mogelijk in geschieden ruimten gehuisvest worden. Dieren in een experiment worden nauwlettend in de gaten gehouden. In het geval van oudere dieren of (onverwachte) veranderingen in de gezondheids-status van een of meerdere muizen, wordt de controlefrequentie opgevoerd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	26-09-2016
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee