



Niet-technische samenvatting 2016682

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Leverkanker begrijpen en remmen: bescherming tegen DNA schade en leverkanker
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	DNA schade, leverkanker, celcyclus

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
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☐ 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. Om een goede leverfunctie in stand te houden, kunnen hepatocyten zichzelf beschermen tegen schade door reparatie-eiwitten aan te maken. Verder moeten cellen die sterven als gevolg van schade snel vervangen worden. Daarom zijn hepatocyten in staat om te
---	---

delen, indien nodig. Als echter de nog levende hepatocyten ongerepareerde schade aan hun eigen DNA -het genetisch materiaal- hebben, kan het vermogen om te delen ontsporen en ontstaat er kanker.

Het ontstaansproces van leverkanker zoals hierboven omschreven is wereldwijd een zeer groot probleem voor de volksgezondheid. De meest voorkomende oorzaken zijn chronische blootstelling aan giftige stoffen als alcohol en medicijnen, en infectie met hepatitis virussen. Helaas wordt leverkanker vaak laat ontdekt, en zijn er weinig behandelingsmogelijkheden, waardoor het een van de meest dodelijke vormen van kanker is. Er moet daarom gezocht worden naar nieuwe manieren om de lever te beschermen tegen schade, en leverkanker te behandelen.

Daarom willen wij onderzoeken hoe levercellen zichzelf beschermen tegen schade aan het DNA. Wij hebben enkele van deze beschermende eiwitten ontdekt, en nu willen wij de werking van deze eiwitten in de lever beter gaan begrijpen. Daarnaast willen we de productie van de beschermende eiwitten extra activeren om leverkanker te remmen. Naast het uittesten van de effectiviteit van deze benadering moeten we tenslotte goed in kaart brengen wat de eventuele gevolgen zijn voor de andere cellen in het lichaam. |

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 en de optimale behandeling van primaire leverkanker (hepatocellulair carcinoom). Om dit mogelijk te maken hebben we nieuwe diermodellen gemaakt, die nu in detail gekarakteriseerd moeten worden. Daarmee kunnen we niet alleen het effect van extra activatie van beschermeiwitten onderzoeken, maar ook het onderliggende mechanisme ontrafelen. Dit zal uiteindelijk leiden tot een verbetering van preventie en therapie en daarmee tot een vermindering van de sociale en economische belasting van de samenleving. |

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

| Muizen: maximum 2060 |

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: 2%
Mild: 57%
Matig: 41% |

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.

Leverkanker (hepatocellulair carcinoom) is een complex ziektebeeld, waarbij allerlei factoren, zoals bijvoorbeeld het afweersysteem, een belangrijke rol spelen. Het is niet mogelijk om het verloop van deze ziekte uitsluitend *in vitro* (d.w.z. in weefsel buiten het lichaam) te bestuderen. De muismodellen die we hebben ontwikkeld betekenen een doorbraak voor ons onderzoek, omdat we nu de niveaus van onze mogelijk therapeutische eiwitten kunnen manipuleren.

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.

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.

Alvorens we de muismodellen gemaakt hebben, hebben we al heel veel proeven met kankercellijnen (*in vitro*) uitgevoerd en inmiddels gepubliceerd in vaktijdschriften. Zo hebben we een zo goed mogelijk beeld van wat we kunnen verwachten in de muismodellen, en kunnen we heel doelgericht onze proeven doen in een zo klein mogelijk aantal muizen.

Tenslotte 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 proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

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 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.

Dieren in een experiment worden nauwlettend in de gaten gehouden. In het geval van oudere dieren of (onverwachte) veranderingen in de gezondheidsstatus 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