Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 2016708

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	KARAKTERISEREN VAN EEN ENDOGENE REMMER VAN TUMORGROEI IN HUIDKANKER
1.2	Looptijd van het project	Twee jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Basaalcel carcinoom, Hedgehog pathway, receptor, behandeling.

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
- ☐ 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 meest voorkomende kanker in de Westerse wereld, het basaalcel carcinoom, wordt veroorzaakt door mutaties die de zogeheten *Hedgehog pathway* activeren. De meeste van deze mutaties komen voor in het tumor suppressor eiwit *X1*, wat ook de receptor is voor het ligand dat de pathway activeert, *Ligand Y*. Er bestaat een tweede receptor die sterk op X1 lijkt, X2. Of X2 in X1-mutante tumoren de tumor-suppressor en receptor functies van X1 over kan nemen is onbekend.

In dit project zullen wij onderzoeken wat het effect op tumorgroei is van verlies van X2 (door *genome editing* bewerkstelligd) in X1 deficiënte tumorcellen die we in de huid van muizen injecteren. Daarnaast willen we onderzoeken of momenteel toegepaste therapeutica voor BCC ook effectief

		zijn in tumoren waarin X2 gemuteerd is.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Als blijkt dat X2-deficientie inderdaad bijdraagt aan agressieve tumorgroei en/of resistentie tegen remmers die momenteel in de kliniek gebruikt worden, wordt de inclusie van het X2 gen in de moleculaire diagnostiek van het basaalcel carcinoom een voor de hand liggende stap om de uitkomst van de behandeling van vergevorderde basaalcel carcinomen te verbeteren.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	We zullen voor deze experimenten gebruik maken van muizen zonder een immuunsysteem, hierdoor kunnen de tumoren onder de huid groeien. Het berekende aantal komt uit op *maximaal* 424 muizen.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Er zal een tumor onder de huid van de muizen groeien, het verwachte ongerief zal licht zijn. Verder zullen de muizen ook nog worden behandeld gedurende 2 weken, hierdoor zal het ongerief ook worden geschat als licht.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Licht.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De muizen zullen aan het einde van de proef geofferd worden onder euthanasie, zodat de tumoren verwijderd kunnen worden voor verdere 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.	De tumorbiologie die we bestuderen is sterk afhankelijk van de interactie tussen vele celtypes en soorten weefsel die we (op dit moment) niet in een kweekschaal na kunnen bootsen. Helaas is het dus nog steeds noodzakelijk dierproeven te doen.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	De haalbaarheid van de experimentele variabelen die we in muizen willen onderzoeken zijn eerst uitvoerig in weefselkweek condities getest. Dit geldt voor de effectiviteit van te testen middelen, en de genetisch manipulaties die waarschijnlijk ook tumorgroei *in vivo* beïnvloeden. De aantallen te gebruiken dieren worden middels statistische berekeningen bepaald, en zullen tijdens de loop van het project aan de hand van behaalde resultaten worden verbeterd.

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.	We hebben de experimentele ingrepen in ons proefdier van keuze, de muis zonder immuunsysteem, verregaand geoptimaliseerd. Ieder gebruikt proefdier is een nuttig offer. Verder wordt per dier meer dan één parameter gemeten, en is de benutting maximaal.
	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	De dieren worden gehuisvest en gevoed op de manier die de minste stress geeft. We doen er alles aan pijn en ongerief te minimaliseren, onder andere middels verdoving en pijnstilling, het zorgvuldig monitoren van de dieren, en het beëindigen van de proef in een relatief vroeg stadium van tumorgroei

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	10-01-2017
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee