Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 20171671

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	DE AGRESSIEVE GROEI VAN ALVLEESKLIERKANKER BEGRIJPEN EN BESTRIJDEN
1.2	Looptijd van het project	vier jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Alvleesklierkanker, stamcellen, resistentie, 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)

Alvleesklierkanker is zeer dodelijk. De ziekte wordt meestal te laat ontdekt, zaait zeer snel uit, en is resistent tegen alle chemotherapieën. Alvleesklierkanker kent enkele specifieke eigenschappen die bijdragen aan dit ziektebeloop. Drie van deze zullen onderzocht worden in dit project: 1) Een hoog aantal niet-tumorcellen; deze kankers bestaan grotendeels uit bindweefsel en immuuncellen. 2) Een hoge fractie *kankerstamcellen*, dit zijn cellen die zorgen voor tumorgroei door gedifferentieerde dochtercellen en meer stamcellen te genereren, daarnaast zijn ze resistent tegen behandelingen. 3) Een agressief groeipatroon, waarbij groepen tumorcellen snel het nabijgelegen weefsel ingroeien en zo chirurgisch verwijderen van de tumor onmogelijk maken.

Het wetenschappelijk doel van het project is de interactie tussen

		bovengenoemde tumoreigenschappen te onderzoeken (*begrijpen*), en de gevolgen voor effectiviteit van chemotherapie te bepalen en te remmen (*bestrijden*).
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	In Nederland wordt bij meer dan 2000 mensen per jaar alvleesklierkanker vastgesteld, en na 5 jaar is nog maar 6% van hen in leven. Bestaande behandelingen zijn zeer weinig effectief, en geven ernstige bijwerkingen. Dit project heeft tot doel te begrijpen hoe belangrijke tumoreigenschappen samen bijdragen aan agressieve groei en resistentie tegen therapieën. Met deze kennis zullen we beter begrijpen *waarom* huidige behandelingen niet effectief zijn. Dit kan leiden tot de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen, maar de belangrijkste verwachte opbrengst is een methode waarmee patiënten geselecteerd worden voor bestaande behandelingen die voor hen relatief effectief zullen zijn.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Voor het onderzoek hebben we 5290 muizen nodig.
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, bij sommige dieren in de alvleesklier. Verder zal een deel van de muizen worden behandeld met chemotherapie. Het verwachte ongerief zal matig zijn.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Matig.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De muizen worden aan het einde van de proef geofferd onder anesthesie, 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 interactie tussen de vele celtypes die in een muismodel bijdragen aan het tumorweefsel, is belangrijk voor het groeipatroon van deze tumoren. Daarnaast zijn de niet-tumorcellen belangrijk voor het in stand houden van kankerstamcellen. Omdat we het verband tussen deze drie factoren willen onderzoeken, moeten wij gebruik maken van proefdieren. Dergelijke complexe interacties zijn niet in een kweekschaal na te bootsen, en dus is het 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 en meetmethoden die we voor dit project in muizen willen gebruiken zijn eerst in weefselkweek en deels in eerdere dierproeven getest. Er hoeven dus maar weinig dieren gebruikt te worden voor optimalisaties of pilots. De aantallen 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 de muis zonder immuunsysteem in eerdere proeven geoptimaliseerd. Verder wordt per dier meer dan één datapunt bepaald, en is de benutting maximaal omdat in veel gevallen meerdere onderzoeksvragen beantwoord kunnen worden. Met name in de multi-kleur *lineage tracing* proeven 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, gevoed, en verzorgd op de manier die de minste stress geeft. We doen zo veel mogelijk om pijn en ander ongerief te minimaliseren door verdoving en pijnstilling, het zorgvuldig en regelmatig controleren van de dieren en de grootte van de tumoren, en het beëindigen van de proef in een relatief vroeg stadium van tumorgroei. Verder zullen alle proeven uitsluitend door getraind personeel uitgevoerd worden, waardoor het ongerief door experimentele handelingen zo beperkt mogelijk zal zijn.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	24-10-2017
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee