



Niet-technische samenvatting 20173145

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	De rol van Wnt signalering in het reguleren van celgroei en differentiatie in complexe zoogdierweefsels
1.2 Looptijd van het project	1-1-2018 t/m 31-12-2022
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	stamcellen, (borst)kanker

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
	☐ 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)	Het menselijk lichaam bestaat uit meer dan een biljoen cellen, die allemaal een specifieke functie vervullen. Ze doen dit in gespecialiseerde weefsels en organen, die gevormd worden tijdens de embryonale ontwikkeling. Na de geboorte worden deze weefsels en organen bovendien actief onderhouden: dankzij het bestaan van weefsel-specifieke stamcellen, kunnen zieke of beschadigde cellen worden vervangen door nieuwe en gezonde exemplaren. Als de balans tussen de aanmaak van nieuwe cellen en het opruimen van oude cellen verstoord raakt, heeft dit verstrekkende gevolgen. Ongebreidelde celdeling kan leiden tot het ontstaan van kanker, terwijl een verlies aan gespecialiseerde cellen bijdraagt aan veroudering en het ontstaan van degeneratieve aandoeningen, waarbij functioneel weefsel verloren gaat.
---	---

Een beter begrip van de moleculaire processen die hieraan ten grondslag liggen is van groot wetenschappelijk en maatschappelijk belang.

Dit project richt zich op het ontrafelen en beter begrijpen van één specifiek moleculair communicatienetwerk dat cruciaal is voor de aanleg en het onderhoud van complexe weefsels. De belangrijkste focus ligt op de groei en ontwikkeling van het borstweefsel, het ontstaan van borstkanker, en de rol van stamcellen in deze processen.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

Dit project zal ons leren

- 1) hoe (stam)cellen in het borstweefsel worden aangestuurd en waar deze sturende signalen vandaan komen
- 2) hoe (stam)cellen op basis van deze signalen beslissingen nemen en
- 3) hoe verstoringen in deze communicatie bijdragen aan het ontstaan van borstkanker.

De verwachting is dat dit project fundamentele biologische principes zal onthullen die ook relevant zijn voor andere weefsels en organen. Het biedt daarmee op de langere termijn mogelijk nieuwe aangrijpingspunten voor zowel de kankerbehandeling als de regeneratieve geneeskunde.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Muizen.

Maximaal $320 + 4320 + 610 = 5250$ voor de gehele vergunningsperiode, waarvan 100 embryo's.

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

Alle uiteindelijke analyses vinden plaats aan cellen en/of weefsels nadat deze uit de muizen geïsoleerd zijn. Het welzijn van de dieren kan worden aangetast door experimentele handelingen voorafgaand aan deze analyses (bijvoorbeeld het toedienen van een injectie of het uitvoeren van een operatie). Daarnaast brengen we subtiele veranderingen aan in het communicatienetwerk dat we bestuderen, waardoor de weefselgroei ontregeld kan raken.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

Voor 320 dieren: 75% licht en 25% matig

Voor 4320 dieren: 75% licht en maximaal 25% matig.

Voor 610 dieren: 2% terminaal, 8% licht en 90% matig.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren worden doorgaans in het kader van het experiment geëuthanaseerd, waarna weefsels en/of organen worden gebruikt voor nader onderzoek.

4 Drie V's

4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig

Op dit moment is het nog niet mogelijk om de complexe en dynamische ontwikkeling van zoogdierweefsels (zoals de borstklier) buiten het lichaam

is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

na te bootsen. Daarom is het gebruik van proefdieren vooralsnog noodzakelijk.

4.2 **Vermindering**

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

Het onderzoek wordt zoveel mogelijk uitgevoerd met behulp van standaard procedures en gevestigde technieken. Op deze manier wordt uitval voorkomen, is vergelijking met eerder (gepubliceerd) onderzoek mogelijk en blijft variatie tussen individuele experimenten zoveel mogelijk beperkt.

Het project wordt stapsgewijs uitgevoerd. Van alle stappen vindt nauwkeurige verslaglegging plaats. Bevindingen worden binnen het onderzoeksteam gecommuniceerd en geëvalueerd. Hierdoor wordt gewaarborgd dat zo weinig mogelijk dieren worden gebruikt om onze specifieke vraagstellingen te beantwoorden. Waar mogelijk maken we gebruik van primaire (3D) kweeksystemen, zodat met het weefsel van één muis meerdere experimentele condities getest kunnen worden.

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.

Omdat dit project zich specifiek richt op de borstklier (een zoogdier-specifiek weefsel) is het niet mogelijk dit onderzoek uit te voeren bij lagere diersoorten. Zowel onze onderzoeksgroep als het internationale onderzoeksveld heeft veel ervaring met de gebruikte technieken en dit diermodel. De borstklier van de muis vertoont veel overeenkomsten met de humane borstklier. Daarnaast is de muis een geschikt proefdier voor het aanbrengen van genetische mutaties.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

Door gebruik te maken van geavanceerde genetisch gemodificeerde muismodellen (waarin mutaties zeer gericht en/of op een moment van keuze geïnduceerd kunnen worden), wordt het ongerief dat de dieren ondervinden ten gevolge van de aangebrachte mutatie zo beperkt mogelijk gehouden. De meeste experimenten vinden bovendien plaats aan weefsels en/of cellen nadat ze eenmaal uit de dieren geïsoleerd zijn. Daarnaast worden alle experimentele handelingen uitgevoerd door gekwalificeerd en ervaren personeel. Bij operaties wordt algehele anesthesie en effectieve pijnbestrijding toegepast. In geval van onverwacht ongerief worden altijd de humane eindpunten toegepast.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

29 november 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee

